



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



CARLOS ALBERTO TOMATIS LOTH

EFICÁCIA E SEGURANÇA DAS APLICAÇÕES DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM CIRURGIA CARDÍACA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS

RIO GRANDE, RS
2022

CARLOS ALBERTO TOMATIS LOTH

Eficácia e segurança das aplicações do ácido tranexâmico em cirurgia cardíaca: uma revisão sistemática das revisões sistemáticas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Medicina Investigativa.

Orientador: Prof. Dr. Linjie Zhang

RIO GRANDE
2022

CARLOS ALBERTO TOMATIS LOTH

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Rio Grande, 27 de Janeiro de 2022.

Eficácia e segurança das aplicações do ácido tranexâmico em cirurgia cardíaca: uma revisão sistemática das revisões sistemáticas

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rodrigo Dalke Meucci (FURG)
Professor Adjunto na Universidade Federal do Rio Grande

Prof. Dr. Paulo Augusto Moreira Camargos (externo)
Professor Titular na Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Sílvio Omar Macedo Prietsch (FURG - suplente)
Professor Associado na Universidade Federal do Rio Grande

Prof. Dr. Linjie Zhang (orientador)
Professor Titular na Universidade Federal do Rio Grande

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha esposa, Regiane Simionato, fonte inesgotável de amor, sabedoria e felicidade em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Filipe Geannichini por ter me possibilitado a realização do mestrado de forma concomitante à residência de cirurgia geral; a minha esposa por ter aceito se privar de minha companhia em prol da minha realização acadêmica; ao Dr. Linjie Zhang pela paciência e confiança em mim depositadas; e aos colegas Laura Fernandez, Maike Brackmann, Marielena Riges, Matheus Cavalcante e Nicole Lottermann pelas incontáveis horas dedicadas de forma voluntária à construção deste trabalho.

EPÍGRAFE

“A coragem é a primeira das qualidades humanas porque garante todas as outras”.

Aristóteles, 384-322 AC.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
1.1	Breve histórico sobre o ácido tranexâmico	17
1.2	Características farmacológicas do ácido tranexâmico	20
1.2.1	A ação fibrinolítica da plasmina	20
1.2.2	Mecanismo de ação do ácido tranexâmico.....	21
1.2.3	Farmacocinética e farmacodinâmica	23
1.3	Revisão de literatura.....	24
1.3.1	Fisiopatologia.....	24
1.3.2	Apresentação clínica.....	25
1.3.3	Avaliação e diagnóstico	25
1.3.4	Tratamento	26
2	OBJETIVOS	27
2.1	Objetivo geral.....	27
2.2	Objetivos específicos	27
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	28
3.1	Delineamento da pesquisa.....	28
3.2	Crítérios de Inclusão	28
3.3	Crítérios de exclusão.....	28
3.4	Fontes e estratégia de busca.....	29
3.4.1	Processo de seleção de estudos	29
3.5	Avaliação da qualidade das revisões.....	29
3.6	Extração dos dados.....	31
3.7	Avaliação da qualidade das evidências.....	32
3.8	Apresentação dos resultados.....	32
3.9	Orçamentos.....	33
3.10	Equipe.....	33
3.11	Cronograma	34
4	BIBLIOGRAFIA.....	35
5	CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS	41
5.1	Resumo simplificado.....	42
5.2	Introdução	42
5.3	Métodos	43
5.4	Resultados	46
5.4.1	Eficácia	48
5.4.2	Segurança	51
5.4.3	Esquemas de uso, dosagens e custos	59
5.5	Discussão.....	60
5.5.1	Diretrizes.....	61
5.6	Conclusões	61
5.7	Referências	62

5.8	Material Suplementar I – Revisão de escopo	68
5.9	Material Suplementar II – Tabelas suplementares	156
5.10	Material Suplementar III – Fisiopatologia das convulsões.....	186
6	CONCLUSÕES	195
	APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS.....	196
	ANEXO A – FORMULÁRIO AMSTAR2	197
	ANEXO B – ORIENTAÇÕES SOBRE O PREENCHIMENTO DO AMSTAR2	202
	ANEXO C – DIRETRIZES GRADE.....	211

RESUMO

As perdas sanguíneas e as transfusões alogênicas associadas a elas ainda são uma preocupação importante em cirurgia cardíaca, aumentando a morbimortalidade. A redução de ambas de forma segura e acessível sempre será um objetivo neste contexto. Visando isto, revisou-se a eficácia e a segurança do ácido tranexâmico (AT) avaliando seu uso tópico e sistêmico, nas populações adulta e pediátrica, submetidas a cirurgia cardíaca, em comparação ao placebo e outras drogas, considerando, para tal, a perda sanguínea perioperatória, a incidência e o volume de transfusões, além da incidência de complicações. Foram encontradas 634 publicações potencialmente relevantes a esta revisão ao pesquisar as revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, nas bases de dados MEDLINE®, Embase® e Cochrane Library através do descritor “*tranexamic acid*”. Após a triagem dos títulos e resumos por seis revisores independentes organizados em pares, o texto completo dos 281 artigos restantes foi revisado na íntegra e categorizados em cirúrgicos ou não-cirúrgicos. Por fim, as revisões no contexto cirúrgico foram categorizadas conforme a especialidade cirúrgica. Dentre as 20 revisões sistemáticas sobre o uso do AT em cirurgia cardíaca, 6 foram consideradas inelegíveis e excluídas e as 14 restantes foram incluídas nesta revisão. O nível de evidência e a qualidade metodológica de cada uma delas foi avaliada usando o sistema GRADE e a ferramenta AMSTAR2, respectivamente. Esta revisão sistemática incluiu 14 revisões sistemáticas, compreendendo 93 ensaios clínicos randomizados e 14 estudos observacionais, realizados em 28 países, incluindo 60.691 pacientes distintos. A qualidade metodológica das revisões foi muito baixa, com exceção de duas. O nível de evidência fornecido por elas foram predominantemente baixo e moderado com apenas uma apresentando evidências de nível muito baixo. O AT reduz a perda sanguínea perioperatória, o risco de reoperação por sangramento, a incidência e o volume das transfusões de hemocomponentes. Ao mesmo tempo, ele não aumenta a incidência de eventos tromboembólicos, injúria renal aguda ou mortalidade quando comparado com placebo. Contudo, o uso do AT em cirurgia cardíaca aumenta o risco de convulsões. Apesar de ainda haver espaço para realização de pesquisas de melhor qualidade, as evidências atuais sustentam que o uso do AT em cirurgia cardíaca é eficaz e seguro na redução da perda sanguínea perioperatória. O aumento no risco de convulsões pode ser mitigado ou até mesmo eliminado através da adoção de regimes com doses baixas e de drogas anestésicas como o isoflurano.

Tanto ensaios clínicos quanto revisões sistemáticas futuras deverão esclarecer melhor este último ponto, em particular.

Palavras-chave: ácido tranexâmico, cirurgia cardíaca; hemostasia

ABSTRACT

Importance. Blood losses and its associated allogenic transfusions are still a major concern in cardiac surgery, increasing morbidity and mortality. Reducing both in a safe and affordable way is always a target at this context. **Objective.** To assess the effectiveness and safety of tranexamic acid by reviewing its topic or systemic usage on adult and pediatric patients undergoing cardiac surgery in comparison to placebo or other drugs and evaluating blood loss and transfusion incidence and volumes as well as the incidence of complications. **Evidence Review.** We searched for systematic reviews with or without meta-analysis at MEDLINE®, Embase® and Cochrane library using the descriptor “*tranexamic acid*” and found 634 candidate studies. After title and abstract screening performed by six independent reviewers, organized in pairs, the remaining 281 articles full-text were reviewed and categorized into non-surgical and surgical groups. Finally, the surgical ones were categorized into each surgical specialty. From the 20 cardiac surgery reviews, 6 ineligible articles were excluded and the remaining 14 ones were included in this review. Their evidence strength and methodological quality were assessed using the GRADE system and the AMSTAR2 tool, respectively. **Findings.** Our review included 14 systematic reviews, comprising 93 randomized controlled trials and 14 observational studies, from 28 countries, including 60.691 unique patients. The methodological quality of these reviews was very low, except two. The evidence level provided by them was mainly low and moderate with only one presenting very low-level evidences. Tranexamic acid reduces the perioperative blood loss, the risk of reoperation due to bleeding, the incidence and the volume of blood products transfusions. Besides, it does not increase the incidence of thromboembolic events, acute kidney injury or mortality when compared to placebo. However, it increases the risk of seizures. **Conclusions and Relevance.** Despite of there still being room for better quality research, current evidence upholds that tranexamic acid usage on cardiac surgery is safe and effective in reducing perioperative blood loss. The increased risk of seizures can be mitigated or eliminated by adoption of low-dose regimens and anesthetic drugs, such as isoflurane. Future randomized controlled trials and systematic reviews shall elucidate this last topic, in particular.

Keywords: tranexamic acid; cardiac surgery; hemostasis

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Shosuke e Utako Okamoto trabalhando juntos no início dos anos 1960's na Universidade de Keio no Japão. 18
- Figura 2 – Estrutura química do ácido aminocaproico, formalmente denominado ácido 6-amino-hexanoico. 19
- Figura 3 – Estrutura química do ácido tranexâmico, formalmente denominado trans-ácido 4-aminometil-ciclohexano carboxílico. 19
- Figura 4 – Degradação do fibrinogênio pela plasmina. Na parte superior da figura, a plasmina inicialmente cliva as porções carboxi-terminais das cadeias α e β pertencentes ao domínio D do fibrinogênio, liberando os fragmentos $A\alpha$ e $B\beta$. Além disso, um fragmento contendo fibrinopeptídeo B da porção amino-terminal da cadeia β é liberada, produzindo o fragmento intermediário conhecido como fragmento X. Subsequentemente, a plasmina cliva as três cadeias polipeptídicas que conectam os domínios D e E, produzindo os fragmentos D e E e Y. Na parte inferior da figura, o fibrinogênio também pode ser polimerizado pela trombina para formar fibrina. Ao degradar a rede de fibrina, a plasmina primeiramente cliva as porções carboxil-terminais das cadeias α e β pertencentes ao domínio D. Em seguida, algumas das regiões ligantes entre os domínios D e E são partidas. A fibrina é finalmente solubilizada por hidrólise das ligações peptídicas adicionais no interior das superhélices conectoras dando origem aos produtos de degradação da fibrina tais como o D-dímero.20
- Figura 5 – Resíduos de lisina presentes na fibrina. (a) O plasminogênio e o ativador do plasminogênio tecidual possuem sítios de ligação à lisina que se ligam aos resíduos de lisina presentes na fibrina, facilitando a ativação proteolítica do plasminogênio em plasmina e a degradação da fibrina subsequente. (b) O ácido tranexâmico, um análogo da lisina, bloqueia os sítios de ligação da lisina no plasminogênio e no ativador do plasminogênio tecidual inibindo sua ligação à fibrina e a subsequente conversão do plasminogênio em plasmina, sua forma ativada.....21

Figura 6 – Mecanismo de ação antifibrinolítica do ácido tranexâmico. O diagrama na parte superior do quadro mostra a ativação do plasminogênio na superfície da fibrina. O plasminogênio se liga à fibrina em um sítio de ligação da lisina, sendo modificado em plasmina – sua forma ativa. A plasmina degrada a fibrina em produtos da degradação da fibrina. O diagrama na parte inferior do quadro mostra o ácido aminocaproico ou o AT bloqueando o sítio de ligação da lisina na molécula de plasminogênio, e através disso, previne a ativação do plasminogênio na superfície da fibrina, embora a conversão de plasminogênio em plasmina ainda ocorra.22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição do ácido tranexâmico nos tecidos.	23
Tabela 2 – Classificação do nível de confiança em uma revisão sistemática	31
Tabela 3 – Orçamento do projeto.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMSTAR2	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
AP	Aprotinina
AT	Ácido Tranexâmico
C	Controle
CABG	Cirurgia de Revascularização Miocárdica (<i>Coronary Artery Bypass Graft</i>)
CCHD	Cardiopatia Cianótica Congênita (<i>Congenital Cyanotic Heart Disease</i>)
CEC	Circulação Extracorpórea
CHAD	Concentrado de Hemácias Adulto
CHD	Cardiopatia Congênita (<i>Congenital Heart Disease</i>)
CPB	Derivação Cardiopulmonar (<i>Cardiopulmonary Bypass</i>)
Cr	Creatinina
DM	Diferença da Média
Dur.	Duração
Eff	Medida de Efeito
EUA	Estados Unidos da América
FURG	Universidade Federal do Rio Grande
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico (<i>Gamma-AminoButyric Acid</i>)
GB	Grã-Bretanha (<i>United Kingdom</i>)
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IC _{95%}	Intervalo de Confiança de 95%
IL	Interleucina
IV	Intravenoso
JAMA	<i>Journal of American Medical Association</i>
Lim.	Limite
máx	máximo
min	mínimo
NR	Não Reportado
NS	Estatisticamente Não-Significativo
OR	Razão de Chances (<i>Odds Ratio</i>)
P	Placebo

PICO	Paciente, Intervenção, Comparação e Desfecho (<i>Patient, Intervention, Comparison e Outcome</i>)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis</i>
RD	Diferença de Riscos (<i>Risk Difference</i>)
RR	Risco Relativo (<i>Relative Risk</i>)
S	Estatisticamente Significativo
SvO ₂	Saturação Venosa de Oxigênio
TNF	Fator de Necrose Tumoral (<i>Tissue Necrosis Factor</i>)
TP	Tópico
t-PA	Ativador do Plasminogênio Tecidual (<i>tissue Plasminogen Activator</i>)
TXA	Ácido Tranexâmico (<i>Tranexamic Acid</i>)
U	Unidade
Unid.	Unidade de Medida
VR	Troca Valvar (<i>Valve Replacement Surgery</i>)

LISTA DE SÍMBOLOS

dl	decilitro
g	grama
h	hora
kg	quilograma
l	litro
mg	miligrama
min	minutos
ml	mililitro
mM	milimol
μ M	micromol
n/a	não aplicável

1 Introdução e Revisão Bibliográfica

Sangramentos e subseqüentes transfusões estão associadas com alta morbidade e mortalidade. O uso de medicamentos antifibrinolíticos pode reduzir sangramentos em uma ampla variedade de situações, cirúrgicas ou não. Evidências a esse respeito vêm aumentando ano após ano.

O ácido tranexâmico (AT), um fibrinolítico sintético análogo da lisina, foi patenteado em 1957. Inicialmente seu uso foi prescrito para mulheres com sangramento menstrual abundante e pacientes com distúrbios hereditários de coagulação. Com o passar do tempo, as indicações foram ampliadas às cirurgias eletivas, devido ao efeito minimizador de perdas sanguíneas.

Meta-análises de ensaios clínicos randomizados no campo da ortopedia (artroplastia) mostram que o AT reduz a perda sanguínea perioperatória e pós-operatória, a necessidade de transfusão e as reintervenções cirúrgicas motivadas por sangramentos.

Em cirurgias cardíacas de grande porte, o AT vem sendo estudado em um amplo número de ensaios clínicos utilizando diversos esquemas de dosagem, nos quais as maiores dosagens parecem estar associadas à neurotoxicidade (convulsões).

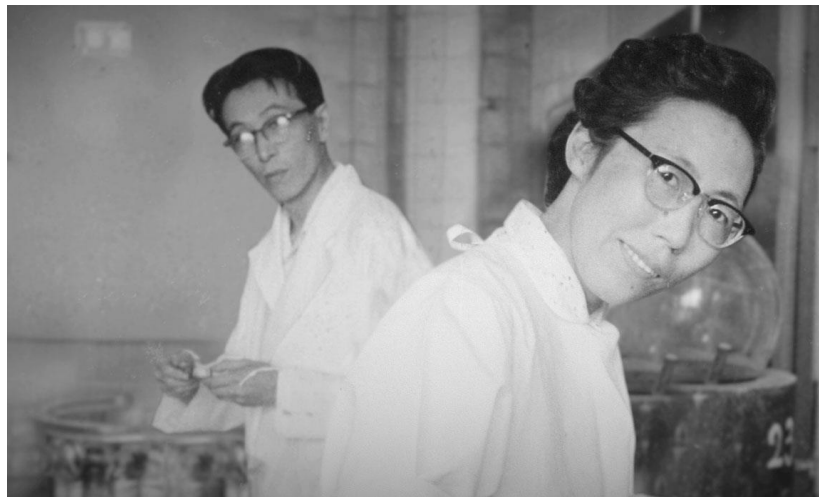
Recentemente, um extenso ensaio clínico na área do trauma mostrou que a taxa de sobrevivência foi maior quando o AT foi administrado logo após o acidente quando comparado ao placebo.

1.1 BREVE HISTÓRICO SOBRE O ÁCIDO TRANEXÂMICO

A história do ácido tranexâmico (AT) remete ao Japão dos anos 1950. Enquanto o país ainda lutava para se recuperar da devastação causada pela segunda guerra mundial, o casal de cientistas japoneses Shosuke e Utako Okamoto (**Figura 1**) deu início a um projeto para desenvolver drogas antifibrinolíticas que pudessem ser utilizadas para conter hemorragias.

Utako havia iniciado sua carreira como pesquisadora na área de neurofisiologia. Porém, devido à escassez de recursos, ela e seu marido tiveram que mudar o foco de suas investigações para o sangue, pois, em suas palavras, “*caso não houvesse o suficiente disponível nós poderíamos utilizar o nosso próprio*”. Sua pesquisa visava encontrar uma droga potente que pudesse ser utilizada como tratamento para conter a hemorragia puerperal, uma das principais causas de morte entre as mulheres japonesas naquele tempo ^{1,2}.

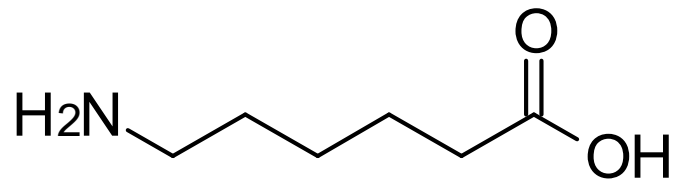
Figura 1 – Shosuke e Utako Okamoto trabalhando juntos no início dos anos 1960's na Universidade de Keio no Japão.



Fonte: LONDON SCHOOL OF HYGIENE & TROPICAL MEDICINE, 1960².

Entre os mais de 400 compostos testados por eles, foram os aminoácidos básicos que demonstraram alguma atividade antifibrinolítica, sendo a lisina o mais eficiente ³. Visto que a lisina apresenta um potencial antifibrinolítico inadequado para aplicações clínicas, seus análogos foram examinados. Isto levou a descoberta em 1957 de que a remoção do grupo alfa-amino aumentava significativamente a atividade, sendo o ácido aminocaproico (**Figura 2**) dez vezes mais potente que a lisina ⁴. Investigações posteriores mostraram que ele era um inibidor de ativação do plasminogênio. Este composto foi utilizado na prática clínica como um agente hemostático, mas acabou sendo superado pelo AT.

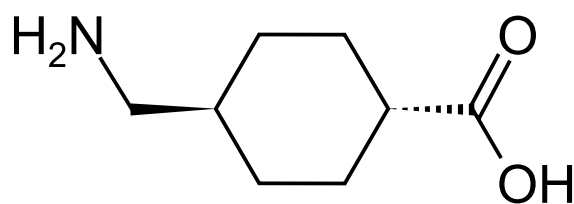
Figura 2 – Estrutura química do ácido aminocaproico, formalmente denominado ácido 6-amino-hexanoico.



Fonte: MERCK, 2021⁵.

Quando o casal Okamoto e seus colegas investigaram diversos análogos do ácido aminocaproico, eles descobriram que a distância entre os grupos carboxílico e amino era um fator tão determinante quanto a natureza da ligação entre eles. Após descobrirem que um anel benzênico poderia ser utilizado para ligá-los, pode-se observar que sua utilização tornou o análogo resultante ainda mais potente. O composto com maior potência encontrado foi o ácido 1-(aminometil)-ciclohexano-4-carboxílico (**Figura 3**)⁶ – nomeado como ácido tranexâmico (AT) por ser um isômero *trans*⁷. O isômero *cis* é inativo, visto que os grupos amino e carboxílico estão posicionados muito próximos um do outro. A partir daí o AT passou a ser utilizado para conter hemorragias em procedimentos cirúrgicos.

Figura 3 – Estrutura química do ácido tranexâmico, formalmente denominado *trans*-ácido 4-aminometil-ciclohexano carboxílico.



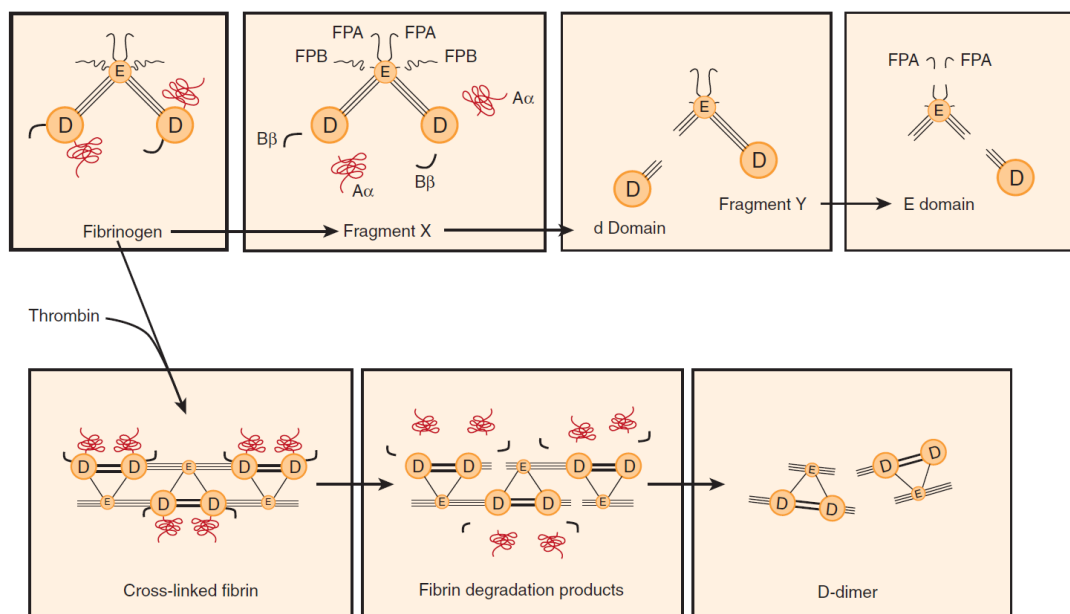
Fonte: MERCK, 2021⁸.

1.2 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DO ÁCIDO TRANEXÂMICO

1.2.1 A ação fibrinolítica da plasmina

A fibrinólise é um processo no qual fibrina e fibrinogênio são degradados pela plasmina. O plasminogênio, uma β -globulina, presente no sangue e nos tecidos é convertido em plasmina, uma protease sérica, através da ativação intrínseca causada pelos fatores de ativação endoteliais ou pela ativação extrínseca ocasionada pelos fatores de ativação teciduais. A plasmina decompõe a fibrina e o fibrinogênio em produtos de degradação da fibrina hidrolisando ligações de arginina e lisina (**Figura 4**). Os D-dímeros são produtos da degradação de redes de fibrina. Diversos produtos intermediários, tais como os fragmentos X, Y, D e E, são originados neste processo ⁹.

Figura 4 – Degradação do fibrinogênio pela plasmina. **Na parte superior da figura**, a plasmina inicialmente cliva as porções carboxi-terminais das cadeias α e β pertencentes ao domínio D do fibrinogênio, liberando os fragmentos $A\alpha$ e $B\beta$. Além disso, um fragmento contendo fibrinopeptídeo B da porção amino-terminal da cadeia β é liberada, produzindo o fragmento intermediário conhecido como fragmento X. Subsequentemente, a plasmina cliva as três cadeias polipeptídicas que conectam os domínios D e E, produzindo os fragmentos D e E e Y. **Na parte inferior da figura**, o fibrinogênio também pode ser polimerizado pela trombina para formar fibrina. Ao degradar a rede de fibrina, a plasmina primeiramente cliva as porções carboxil-terminais das cadeias α e β pertencentes ao domínio D. Em seguida, algumas das regiões ligantes entre os domínios D e E são partidas. A fibrina é finalmente solubilizada por hidrólise das ligações peptídicas adicionais no interior das superhélices conectoras dando origem aos produtos de degradação da fibrina tais como o D-dímero.

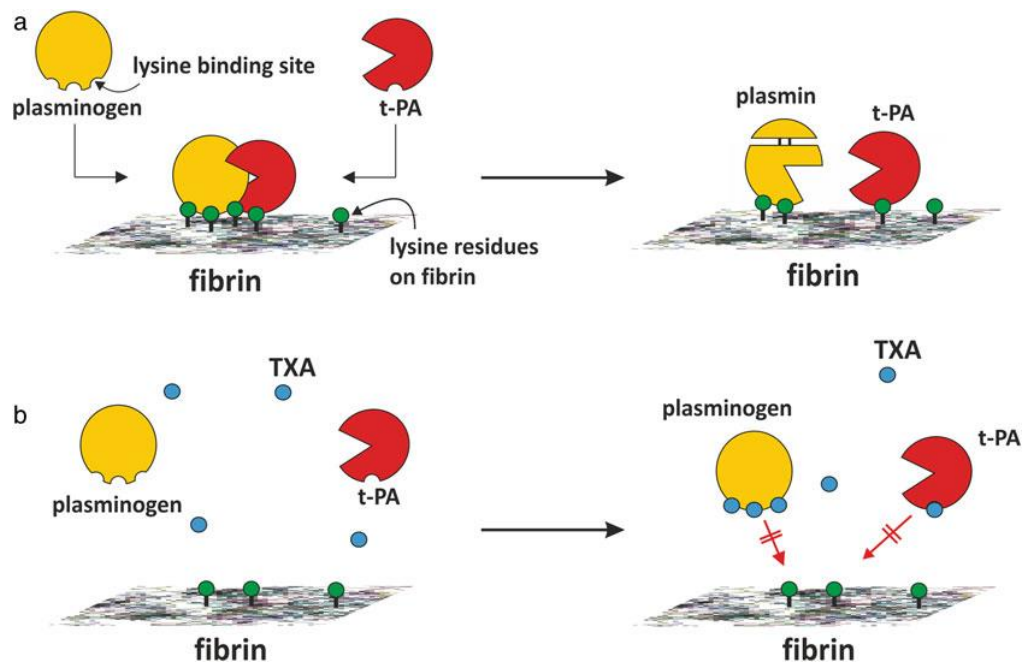


Fonte: HAJJAR, 2008 ¹⁰.

1.2.2 Mecanismo de ação do ácido tranexâmico

O AT exerce seu efeito antifibrinolítico bloqueando reversivelmente os sítios de ligação da lisina nas moléculas de plasminogênio. Os resíduos de lisina presentes na fibrina (**Figura 5**) fazem a mediação da ligação do plasminogênio à fibrina ¹¹. A inibição da interação entre o plasminogênio e os resíduos de lisina na superfície da fibrina inibe a dissolução de coágulos de fibrina ¹².

Figura 5 – Resíduos de lisina presentes na fibrina. **(a)** O plasminogênio e o ativador do plasminogênio tecidual possuem sítios de ligação à lisina que se ligam aos resíduos de lisina presentes na fibrina, facilitando a ativação proteolítica do plasminogênio em plasmina e a degradação da fibrina subsequente. **(b)** O ácido tranexâmico, um análogo da lisina, bloqueia os sítios de ligação da lisina no plasminogênio e no ativador do plasminogênio tecidual inibindo sua ligação à fibrina e a subsequente conversão do plasminogênio em plasmina, sua forma ativada.



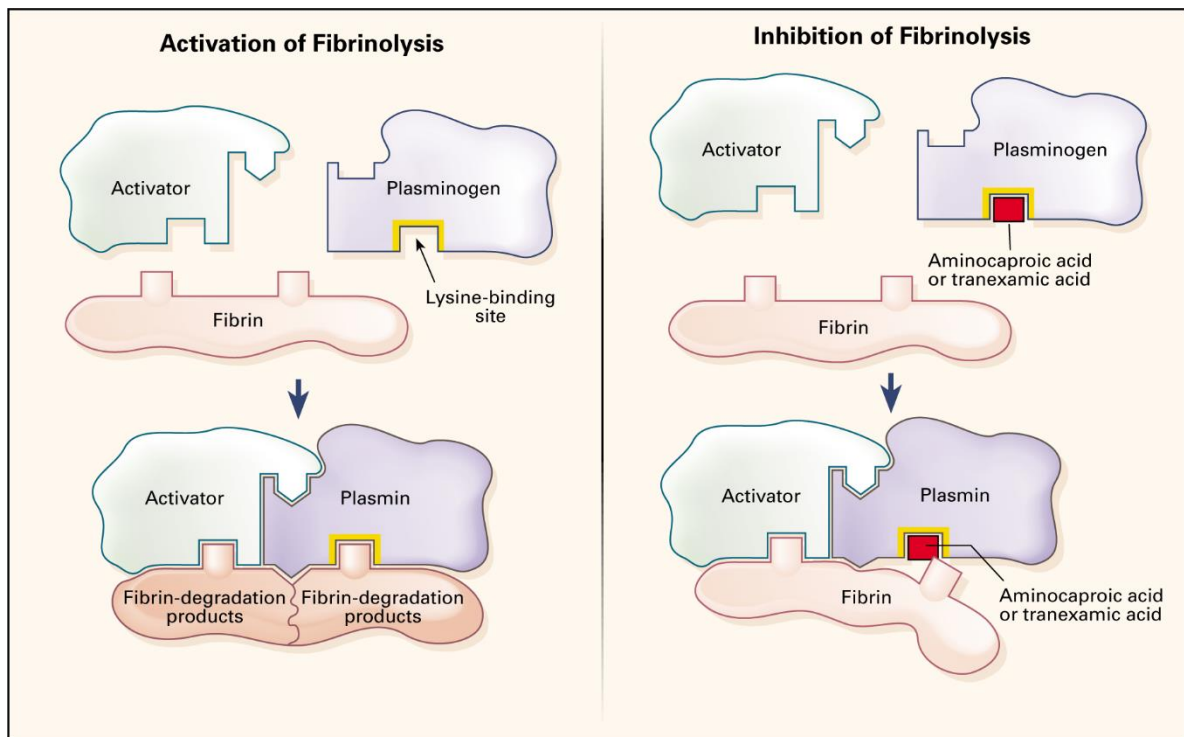
Fonte: DRAXLER, 2016 ¹³

O AT bloqueia quase que completamente a ligação do plasminogênio ou a cadeia pesada de plasmina à fibrina. Embora plasminogênio ainda possa ser convertido em plasmina na presença de um fator de ativação, tal como o fator de ativação de plasminogênio tecidual, ele não conseguirá mais interagir com a fibrina e digeri-la após a ligação com o AT ¹⁴.

O AT provoca alterações estruturais na molécula de plasminogênio ^{15,16} que facilitam a ativação do plasminogênio em plasmina. Portanto, paradoxalmente, ação do

AT envolve a ativação do sistema fibrinolítico, porém *in vivo* este mecanismo é pouco relevante. A influência da conversão do plasminogênio em plasmina na presença da fibrina é mais importante. O AT bloqueia os sítios de ligação da lisina na molécula de plasminogênio, os quais são fundamentais para sua ligação à fibrina – este mecanismo é ilustrado na Figura . Isto previne à ativação pelo ativador do plasminogênio, o qual também é integrado à fibrina^{17,18}. Outra ação antifibrinolíticas do AT é o bloqueio dos sítios de ligação da lisina nas moléculas de plasmina já formadas. Isto previne sua ligação à fibrina^{19,20} e o complexo AT-plasmina é rapidamente inativado pela enzima α_2 -antiplasmina e α_2 -macroglobulina.

Figura 6 – Mecanismo de ação antifibrinolítica do ácido tranexâmico. O diagrama na parte superior do quadro mostra a ativação do plasminogênio na superfície da fibrina. O plasminogênio se liga à fibrina em um sítio de ligação da lisina, sendo modificado em plasmina – sua forma ativa. A plasmina degrada a fibrina em produtos da degradação da fibrina. O diagrama na parte inferior do quadro mostra o ácido aminocaproico ou o AT bloqueando o sítio de ligação da lisina na molécula de plasminogênio, e através disso, previne a ativação do plasminogênio na superfície da fibrina, embora a conversão de plasminogênio em plasmina ainda ocorra.



Fonte: MANNUCCI, 1998²¹

1.2.3 Farmacocinética e farmacodinâmica

O AT não é absorvido imediatamente como o ácido aminocaproico²². A ingestão alimentar concomitante não influencia sua absorção²³. A meia vida de eliminação quando administrado por via endovenosa é de aproximadamente 2 horas, ao passo que quando administrado por via oral é em torno de 11 horas – com pico de concentração em duas horas e meia. Com exceção da ligação ao plasminogênio, a ligação a outras proteínas é insignificante²⁴. A absorção do AT, sua distribuição nos tecidos (**Tabela 1**) e sua excreção foram elucidadas nos anos seguintes ao seu desenvolvimento^{22,25,26}.

Tabela 1 – Distribuição do ácido tranexâmico nos tecidos. Expressa em valores percentuais da concentração plasmática.

Fluído corporal	Concentração
Líquido cefalorraquidiano	10-30%
Humor aquoso	10%
Articulações	90-100%
Líquido seminal	10-100%
Sangue do cordão umbilical	40-100%
Leite materno	1-2%

Fonte: ÅSTEDT, 1987²⁷

Após a administração endovenosa de 10 mg/kg de AT a concentração no plasma foi de 18, 10 e 5 mg/ml após 1, 3 e 5 horas respectivamente. Quando uma dose similar de AT de 10 mg/kg foi administrada por via oral, a concentração máxima no plasma foi de aproximadamente 2 mg/l. O aumento das doses 10 vezes, até 100 mg/kg de peso corporal, provocou uma concentração plasmática de 40 mg/l após 4h. A administração de 1g de AT em um adulto com peso corporal normal, resultou em uma concentração plasmática de 8-10 mg/l – a qual está no nível terapêutico. Uma concentração de 10 mg/l é necessária para uma inibição de 80% na atividade de ativação tecidual²⁶.

O AT é excretado na urina através da filtração glomerular. Após a administração endovenosa, a recuperação urinária em 24 horas é de 90%. Quando administrado oralmente, a biodisponibilidade é de 40%, o que sugere uma absorção prolongada e persistente nos tecidos²⁷. A excreção é prolongada em pacientes com função renal

debilitada ou em oligúria. Após a administração endovenosa, a medicação pode ser detectada no plasma 24 horas depois nestes pacientes.

Além disto, o AT atravessa a barreira placentária^{28,29}, contudo a secreção no leite materno é baixa³⁰. O AT não influencia na migração de células espermáticas³¹.

1.3 REVISÃO DE LITERATURA

1.3.1 Fisiopatologia

Na cirurgia de revascularização miocárdica convencional com uso de circulação extracorpórea (CEC), a interação das células sanguíneas com as superfícies artificiais do equipamento de CEC ativa o sistema calicreína-cinina³². Isto eleva os níveis circulantes do fator ativado XIIa, da calicreína, da bradicinina e do fator de ativação do plasminogênio tecidual, porém a ativação do sistema calicreína-cinina exerce pouco efeito na geração de trombina³³ – mesmo assim, a formação de trombina é observada durante a CEC, apesar da administração de heparina em doses sistêmicas³⁴. A elevação do fator de ativação do plasminogênio tecidual e da fibrina circulantes causa um aumento na geração de plasmina a qual remove a fibrina hemostática³³. As superfícies não-endoteliais do equipamento de CEC, juntamente com a trombina e plasmina circulantes, ocasionam a ativação parcial das plaquetas³⁵ e danificam sua membrana através da clivagem de seus receptores glicoproteicos^{36,37,38}. O consumo do fibrinogênio causado pela hiperfibrinólise em conjunto com a disfunção plaquetária induz um estado de diátese hemorrágica ao deixar menos fibrinogênio disponível para coagulação no período pós-operatório³³ e ao diminuir a resposta plaquetária ao processo de cicatrização^{39,40,41}.

Já na cirurgia de revascularização miocárdica sem CEC, evita-se tanto a utilização do circuito extracorpóreo quanto do processo de isquemia-reperfusão miocárdico no intuito de prevenir a ativação da resposta inflamatória sistêmica e diminuir as alterações na hemostasia⁴². Alguns marcadores inflamatórios (fatores ativados do sistema complemento, TNF- α , IL-8, IL-10 e elastase) atingem picos de valores máximos em níveis significativamente menores na cirurgia de revascularização miocárdica sem

CEC do que na cirurgia convencional, contudo este efeito limita-se a uma janela de tempo estreita compreendida entre os passos finais da cirurgia e as primeiras horas do período pós-operatório⁴². O trauma causado pelo procedimento cirúrgico possivelmente seja o principal fator determinante da resposta inflamatória⁴² como sugere a ativação da cascata inflamatória documentada em cirurgias torácicas vasculares e não-cardíacas^{43,44}. A ativação hemostática e a fibrinólise patológica que ocorrem durante uma cirurgia cardíaca transformam um sistema perfeitamente adaptado à hemostasia local em uma coagulopatia de consumo sistêmica⁴⁵

1.3.2 Apresentação clínica

Pacientes com perda sanguínea apresentam sinais de demanda aumentada de oxigênio. Estes sinais podem incluir saturação venosa mista (SvO₂) inferior a 60-70%^{46,47}, taquicardia mesmo com reposição volêmica e analgesia adequadas⁴⁸, taquipneia⁴⁸, hipotensão⁴⁷, fadiga⁴⁷ e hipotensão ortostática⁴⁷. Além disso, um débito no dreno de tórax – que é considerado uma forma indireta de aferir a perda sanguínea⁴⁹ – superior a 200-250 ml/h^{50,51,52} é sugestivo de sangramento no leito cirúrgico.

1.3.3 Avaliação e diagnóstico

Os limiares para transfusão de concentrado de hemácias (CHAD) evoluíram ao longo das décadas (**Tabela Suplementar 3**). Nos anos 90, vinte estudos relataram limites transfusionais de hematócrito e hemoglobina entre 21-24% e 7-8 g/dl respectivamente. Naquela época, alguns estudos também consideravam um aumento no débito da drenagem torácica como critério de transfusão. Já nos anos 2000, os limiares transfusionais variaram entre 21-30% e 7-9 g/dl em 33 estudos, exceto para pacientes acima de 70 anos cujo limite transfusional de hemoglobina era 10 g/dl. Por fim, nos anos 2010, 24 estudos relaram limiares transfusionais entre 8-10 g/dl para hemoglobina e 24-35% para hematócrito.

1.3.4 Tratamento

Uma vez que a perda sanguínea atinge o limiar transfusional, seu tratamento consiste na transfusão de hemocomponentes e, em alguns casos, na reexploração cirúrgica para controle do sangramento.

2 Objetivos

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar sistematicamente as evidências geradas pelas revisões sistemáticas sobre as aplicações do AT em cirurgia cardíaca.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a eficácia das aplicações do AT em pacientes submetidos ao processo cirúrgico cardíaco;
- Avaliar os efeitos colaterais das aplicações do AT em pacientes submetidos ao processo cirúrgico cardíaco;
- Avaliar os níveis de evidência gerados pelas revisões sistemáticas;
- Elaborar as recomendações sobre as aplicações do AT em pacientes submetidos ao processo cirúrgico cardíaco;
- Elaborar as recomendações para pesquisas futuras sobre o tema.

3 Material e Métodos

3.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Este projeto visa realizar uma revisão sistemática de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados a respeito do uso do AT em cirurgia cardíaca.

A metodologia proposta por Smith et al.⁵³ para revisão sistemática de revisões sistemáticas será utilizada para realizar esta revisão.

A apresentação dos resultados encontrados e a redação do manuscrito seguirão os padrões da PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*)⁵⁴.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídas neste estudo as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, com ou sem meta-análise, que preencham os seguintes critérios:

- **População:** Pacientes adultos e pediátricos submetidos ao processo cirúrgico cardíaco.
- **Intervenção:** AT administrado por via local e sistêmica.
- **Comparação:** Placebo ou outras.
- **Desfechos:** Pelo menos um dos seguintes desfechos: óbito, perda de sangue, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, recebimento de transfusão de sangue e complicações pós-operatórias.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Revisões tradicionais ou narrativas e revisões sistemáticas ou meta-análises que abordam outras situações cirúrgicas ou clínicas.

3.4 FONTES E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca eletrônica de revisões sistemáticas será realizada nas bases de dados *MEDLINE*®, *Embase*® e *Cochrane Database of Systematic Reviews*, utilizando a palavra-chave: “*tranexamic acid*”. Utilizamos apenas uma única palavra-chave para identificar o maior número possível dos artigos potencialmente elegíveis.

3.4.1 Processo de seleção de estudos

O processo de seleção dos estudos foi composto por duas etapas realizadas por seis pesquisadores independentemente organizados em pares e as discordâncias entre eles foram resolvidas pelo consenso.

Na fase de triagem, o título e o resumo dos artigos identificados na busca eletrônica foram revisados para selecionar os estudos potenciais para essa revisão. Então obtiveram-se os artigos com texto na íntegra quando os dados contidos no título e no resumo preencheram os critérios de inclusão ou quando não houve dados suficientes para tomar decisão sobre a sua inclusão.

Já na etapa de elegibilidade, realizou-se a leitura detalhada dos artigos obtidos com texto completo, para selecionar definitivamente os estudos, verificando-se os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

3.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS REVISÕES

O instrumento AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*), publicado em 2007, é uma ferramenta projetada originalmente para avaliar a qualidade de revisões sistemáticas baseadas em ensaios clínicos randomizados de intervenções. A partir das opiniões publicadas e das críticas recebidas em workshops, foi publicado em 2017 o AMSTAR 2 – uma versão revisada e atualizada deste instrumento, disponibilizada no **Anexo A** e será utilizada para estimar a qualidade das revisões selecionadas.

As 16 questões presentes no formulário avaliam a conformidade do estudo com relação às seguintes assertivas ⁵⁵:

- As questões da pesquisa e os critérios de inclusão estão de acordo com o modelo PICO?
 - O que torna uma indagação clínica bem elaborada? Em primeiro lugar, questão deve ser diretamente relevante para o problema em mãos. Além disto, o questionamento deve ser redigido de forma a facilitar a procura por uma resposta precisa. A fim de alcançar estes objetivos, a pergunta em questão deve ser focada e bem estruturada nas quatro partes que compõem sua anatomia: o Paciente ou problema a ser endereçado; a Intervenção ou a exposição considerada; a Comparação a ser feita e os desfechos clínicos de interesse ⁵⁶.
- Os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão?
- O processo de seleção e extração de dados foi descrito claramente?
- Os estudos incluídos estão descritos em nível suficiente de detalhes?
- Um método adequado de avaliação do risco de viés foi utilizado nos estudos incluídos?
- As fontes de financiamento dos estudos selecionados foram informadas?
- Métodos estatísticos adequados foram utilizados ao realizar meta-análise (quando presente)?
- Uma explicação satisfatória para a heterogeneidade observada nos resultados (caso haja) foi apresentada?
- Conflitos de interesse em potencial foram informados?

As diretrizes que orientam o preenchimento deste instrumento e que explicam cada item delineado estão disponíveis no **Anexo B**. Para cada um dos itens, a resposta é classificada com Sim, Quase Sim (Parcialmente Sim) ou Não.

A qualidade de cada uma das revisões sistemáticas será avaliada de forma independente por dois pesquisadores, sendo classificada como alta, moderada, baixa ou criticamente baixa conforme apresentado na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Classificação do nível de confiança em uma revisão sistemática baseada nos pontos identificados através do formulário AMSTAR 2 ⁵⁵

Nível de confiança	Descrição
ALTA	Nenhum ou apenas um ponto fraco não-crítico: a revisão sistemática apresenta um resumo preciso e completo dos resultados dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse
MODERADA	Mais de um ponto fraco não-crítico: a revisão sistemática possui algumas limitações, porém não apresenta falhas críticas. Ela provavelmente apresenta um resumo correto dos resultados provenientes dos estudos disponíveis que foram incluídos na revisão
BAIXA	Uma falha crítica com ou sem pontos fracos não-críticos: a revisão possivelmente não apresente um resumo correto e abrangente dos estudos disponíveis que enfocam a questão de interesse
CRITICAMENTE BAIXA	Mais de uma falha crítica com ou sem pontos fracos não-críticos: a revisão não deveria ser considerada para obtenção de um resumo confiável dos estudos disponíveis

3.6 EXTRAÇÃO DOS DADOS

A extração de dados será realizada por um revisor, utilizando-se o formulário que será desenvolvido na próxima etapa do projeto utilizando como base o formulário padrão disponibilizado no **Apêndice A**, e os dados extraídos serão verificados por um outro revisor. Serão coletados os seguintes dados:

1. Identificação

- Nome do primeiro autor;
- Ano de publicação;
- País;
- Financiador do trabalho.

2. Participantes

- Idade;
- Gênero;
- Número de participantes;
- Critérios de inclusão e exclusão.

3. Intervenções e controles

- Dose;
- Meio de administração;
- Intervalo de administração;

- Tratamentos associados;
- Duração do tratamento.

4. Desfechos e resultados

- Estimativas agregadas de risco relativo (RR) e o intervalo de confiança de 95% (IC_{95%}) para os desfechos dicotômicos;
- Diferença da média (DM) e o IC_{95%} para os desfechos contínuos.

5. Aspectos metodológicos

- Registro prévio do protocolo;
- Adesão à diretriz PRISMA para condução e redação da revisão;
- Fontes e estratégia de busca de literatura;
- Processo de seleção e extração de dados;
- Avaliação de risco de viés;
- Avaliação de viés de publicação;
- Métodos de análise primária;
- Métodos de análises secundárias;
 - Métodos de análise secundárias considerados: análise de sub-grupos, análise de sensibilidade e meta-regressão
- Financiador;
- Declaração de conflito de interesses.

3.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS

A qualidade das evidências encontradas será classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa de acordo com os critérios GRADE – disponível no **Anexo C**. Serão cinco os domínios avaliados: risco de viés, inconsistência dos resultados, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação.

3.8 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

A apresentação dos resultados segue as recomendações da diretriz PRISMA. As tabelas estruturadas serão utilizadas na apresentação dos resultados e do nível de evidência de cada revisão sistemática original. As evidências sobre a eficácia e a segurança das aplicações do AT serão apresentadas separadamente.

3.9 ORÇAMENTOS

Os equipamentos e materiais permanentes se encontram disponíveis na unidade de Epidemiologia da Faculdade de Medicina da FURG. O pesquisador é o principal responsável pelo custo relacionado com o material de consumo.

Tabela 3 – Orçamento do projeto

Material	Preço unitário	Quantidade	Total
Computador	R\$ 2.000,00	1	R\$ 2.000,00
Folhas A4 (500)	R\$ 25,00	4	R\$ 100,00
Impressora	R\$ 350,00	1	R\$ 350,00
Cartucho de impressão	R\$60,00	2	R\$ 120,00
Caneta esferográfica	R\$ 2,00	5	R\$ 10,00
Total			R\$ 2.580,00

3.10 EQUIPE

- **Pesquisador responsável:** mestrando Carlos Alberto Tomatis Loth
- **Orientador/coordenador do projeto:** Prof. Dr. Linjie Zhang
- **Pesquisadores voluntários:**
 - Laura Andrade Fernandez
 - Maike Caroline Brackmann
 - Marielena Malfatti Riges
 - Matheus de Araújo Moura Cavalcante
 - Nicole Cristina Lottermann

3.11 CRONOGRAMA

- **Dezembro'20:**
 - Elaboração da versão inicial do projeto
- **Janeiro-Março'21:**
 - Seleção dos estudos e análise preliminar dos dados
 - Finalização da proposta de projeto
- **Abril-Setembro'21:**
 - Qualificação do projeto
 - Extração de dados
 - Avaliação da qualidade da revisão sistemática de acordo com o instrumento AMSTAR 2
 - Avaliação da qualidade de evidência de acordo com os critérios GRADE
 - Redação do artigo de revisão sistemática
- **Setembro'21-Janeiro'22:**
 - Revisão dos resultados
 - Defesa da dissertação
 - Envio do artigo para publicação

4 Bibliografia

1. WATTS, G. Obituary Utako Okamoto. **The Lancet**, v. 387, n. 10035, p. 2286, Jun 2016. Disponível em: <<https://doi.org/f4sd>>.
2. LONDON SCHOOL OF HYGIENE & TROPICAL MEDICINE. History. **Tranexamic Acid Central**, 1960. Disponível em: <<http://www.txacentral.org/history>>. Acesso em: 2 abr. 2021.
3. SNEADER, W. Drugs Originating from the Screening of Organic Chemicals. In: SNEADER, W. **Drug Discovery: A History**. 1st. ed. [S.l.]: Wiley, 2005. Cap. 28, p. 417. Disponível em: <<https://doi.org/fkkwfx>>.
4. OKAMOTO, S.; HIJIKATA, A. Rational approach to proteinase inhibitors. In: ARIËNS, E. J. **Drug Design - Part F in Medicinal Chemistry: A Series of Monographs**. [S.l.]: Academic Press, v. 11, 1975. Cap. 3, p. 143-69. Disponível em: <<https://doi.org/f4ks>>.
5. MERCK. Disponível em: <<https://bit.ly/3wizwyg>>. Acesso em: 31 mar. 2021.
6. OKAMOTO, S.; OKAMOTO, U. Amino-Methyl-cyclohexane-carboxylic acid: AMCHA. **The Keio Journal of Medicine**, v. 11, n. 8, p. 105-15, Sep 1962. Disponível em: <<https://doi.org/fd5jc7>>.
7. OKAMOTO, S. et al. Synthetic Inhibitors of Fibrinolysis: In Vitro and In Vivo Mode of Action. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 146, n. 2, p. 414-29, Jun 1968. Disponível em: <<https://doi.org/dn3nfb>>.
8. MERCK. Disponível em: <<https://bit.ly/3cFYQqb>>. Acesso em: 17 mar. 2021.
9. POWER, I.; KAM, P. **Principles of physiology for the anaesthetist**. 2nd. ed. [S.l.]: [s.n.], 2007. Disponível em: <<https://doi.org/f4kz>>.
10. HAJJAR, K. A. The Molecular Basis of Fibrinolysis. In: ORKIN, S. H., et al. **Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood**. 7th. ed. [S.l.]: Saunders, 2008. Cap. 27, p. 1433.
11. CESARMAN-MAUS, G.; HAJJAR, K. A. Molecular mechanisms of fibrinolysis. **British Journal of Haematology**, v. 129, p. 307-21, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/fqgfc>>.
12. MCCORMACK, P. L. Tranexamic Acid. **Drugs**, v. 72, n. 5, p. 585-617, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/gfvgt>>.

13. DRAXLER, D. F.; MEDCALF, R. L.; GRUEN, R. L. Anti-fibrinolytics. In: GONZALEZ, E.; MOORE, H. B.; MOORE, E. E. **Trauma Induced Coagulopathy**. [S.l.]: [s.n.], 2016. Cap. 25, p. 403-18. Disponivel em: <<https://doi.org/f4p3>>.
14. BORGHI, G.; MAJ, R.; RUGGERI, L. Tranexamic Acid to Reduce Perioperative Mortality. In: LANDONI, G.; RUGGERI, L.; ZANGRILLO, A. **Reducing Mortality in the Perioperative Period**. 2nd. ed. [S.l.]: Springer, 2017. Cap. 17, p. 131-6. Disponivel em: <<https://doi.org/f4jv>>.
15. WALLÉN, P.; WIMAN, B. Characterization of human plasminogen II. Separation and partial characterization of different molecular forms of human plasminogen. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure**, v. 257, n. 1, p. 122-34, 1972. Disponivel em: <<https://doi.org/dzvrp4>>.
16. CASTELLINO, F. J. et al. Rotational diffusion analysis of the conformational alterations produced in plasminogen by certain antifibrinolytic amino acids. **Biochemistry**, v. 12, n. 15, p. 2787-91, Jul 1973. Disponivel em: <<https://doi.org/bw9gqr>>.
17. THORSEN, S. Differences in the binding to fibrin of native plasminogen and plasminogen modified by proteolytic degradation influence of ω -aminocarboxylic acids. **Biochimica et Biophysica Acta - Protein Structure**, v. 393, n. 1, p. 55-65, May 1975. Disponivel em: <<https://doi.org/cbnvkd>>.
18. HOYLAERTS, M.; LIJNEN, H. R.; COLLEN, D. Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v. 673, p. 75-85, 1981. Disponivel em: <<https://doi.org/dnjfvb>>.
19. LANDMANN, H. Studies on the Mechanism of Action of Synthetic Antifibrinolytics. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 29, n. 02, p. 253-75, 1973. Disponivel em: <<https://doi.org/f4js>>.
20. IWAMOTO, M. Plasminogen-Plasmin System IX. Specific Binding of Tranexamic Acid to Plasmin. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 33, n. 03, p. 573-85, 1975. Disponivel em: <<https://doi.org/f4h9>>.
21. MANNUCCI, P. M. Hemostatic Drugs. **The New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 4, p. 245-53, Jul 1998. Disponivel em: <<https://doi.org/bdsg2h>>.
22. KALLER, H. Enteral absorption, distribution and elimination of 4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid (AMCHA) and ϵ -aminocaproic acid (ACS) in humans. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives for Pharmacology and Experimental Pathology**, v. 256, p. 160-8, 1967. Disponivel em: <<https://doi.org/fg4pff>>.

23. PILBRANT, Å.; SCHANNONG, M.; VESSMAN, J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 20, p. 65-72, 1981. Disponivel em: <<https://doi.org/d3kqgn>>.
24. WIDLUND, L. et al. **The disposition of tranexamic acid (AMCA) in various animal species iand in man after oral dosage**. Kabi AB. Stockholm, Sweden. 1979. (Scientific Report No 79 99 047).
25. ANDERSSON, L. et al. Experimental and Clinical Studies on AMCA, the Antifibrinolytically Active Isomer of p-Aminomethyl Cyclohexane Carboxylic Acid. **Scandinavian Journal of Haematology**, v. 2, n. 3, p. 230-47, Sep 1965. Disponivel em: <<https://doi.org/chq5bp>>.
26. ANDERSSON, L. et al. Role of Urokinase and Tissue Activator in Sustaining Bleeding and the Management Thereof with EACA and AMCA. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 146, n. 2, p. 642-58, Jun 1968. Disponivel em: <<https://doi.org/chwv6h>>.
27. ÅSTEDT, B. Clinical Pharmacology of Tranexamic Acid. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. sup137, p. 22-25, 1987. Disponivel em: <<https://doi.org/c5wf9h>>.
28. KULLANDER, S.; NILSSON, I. M. Human Placental Transfer of an Antifibrinolytic Agent (AMCA). **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 49, n. 3, p. 241-2, Jan 1970. Disponivel em: <<https://doi.org/b5smvk>>.
29. WALZMAN, M.; BONNAR, J. Effects of Tranexamic Acid on the Coagulation and Fibrinolytic Systems in Pregnancy Complicated by Placental Bleeding. In: CHAMBERS, C. M.; CHAMBERS, P. L. **New Toxicology for Old. Archives of Toxicology (Supplement)**. [S.l.]: [s.n.], v. 5, 1982. p. 214-20. Disponivel em: <<https://doi.org/cqt7z9>>.
30. ERIKSSON, O.; KJELLMAN, H.; NILSSON, L. **Tranexamic acid in human milk after oral administration of Cyklokapron® to lactating women**. Kabi AB. Stockholm, Sweden. 1971. (Kabi Confidential Report No 627).
31. LIEDHOLM, P.; ÅSTEDT, B.; KULLANDER, S. Passage of Tranexamic Acid (AMCA) to Semen in Man and its Effect on the Fibrinolytic Activity and on Migration of Spermatozoa*. **Fertility and Sterility**, v. 24, n. 7, p. 517-20, Jul 1973. Disponivel em: <<https://doi.org/f4j6>>.
32. MOJCIK, C. F.; LEVY, J. H. Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. **Ann Thorac Surg**, v. 71, n. 2, p. 745-54, Feb 2001. Disponivel em: <<https://doi.org/dxf7ps>>.

33. SNIECINSKI, R.; CHANDLER, W. L. Activation of the Hemostatic System During Cardiopulmonary Bypass. **Anesth Analg**, v. 113, n. 6, p. 1319-33, Dec 2011. Disponivel em: <<https://doi.org/bwmr2k>>.
34. SLAUGHTER, T. F. et al. Characterization of Prothrombin Activation during Cardiac Surgery by Hemostatic Molecular Markers. **Anesthesiology**, v. 80, n. 3, p. 520-6, Mar 1994. Disponivel em: <<https://doi.org/dz3t3w>>.
35. COLMAN, R. W. et al. Mechanism of Plasmin-Induced Platelet Aggregation. In: C., P.; A., F. G. **Platelets and vascular occlusion**. New York: Raven Press, 1989. p. 279-85. Disponivel em: <<https://bit.ly/3ki3opV>>.
36. RINDER, C. S. et al. Modulation of platelet surface adhesion receptors during cardiopulmonary bypass. **Anesthesiology**, v. 75, n. 4, p. 563-70, Oct 1991. Disponivel em: <<https://doi.org/djh5r9>>.
37. DE HAAN, J.; VAN OEVEREN, W. Platelets and soluble fibrin promote plasminogen activation causing downregulation of platelet glycoprotein Ib/IX complexes: protection by aprotinin. **Thromb Res**, v. 92, n. 4, p. 171-9, 15 Nov 1998. Disponivel em: <<https://doi.org/b48qsq>>.
38. MICHELSON, A. D.; BARNARD, M. R. Plasmin-induced redistribution of platelet glycoprotein Ib. **Blood**, v. 76, n. 10, p. 2005-10, 15 Nov 1990. Disponivel em: <<https://doi.org/g7pv>>.
39. RINDER, C. S. et al. Platelet Activation and Aggregation during Cardiopulmonary Bypass. **Anesthesiology**, v. 75, n. 3, p. 388-93, Sep 1991. Disponivel em: <<https://doi.org/dcb67q>>.
40. SLAUGHTER, T. F. et al. Reversible shear-mediated platelet dysfunction during cardiac surgery as assessed by the PFA-100 platelet function analyzer. **Blood Coagul Fibrinolysis**, v. 12, n. 2, p. 85-93, Mar 2001. Disponivel em: <<https://doi.org/fjcwvv>>.
41. VELIK-SALCHNER, C. et al. An assessment of cardiopulmonary bypass-induced changes in platelet function using whole blood and classical light transmission aggregometry: the results of a pilot study. **Anesth Analg**, v. 108, n. 6, p. 1747-54, Jun 2009. Disponivel em: <<https://doi.org/dgmccv>>.
42. BIGLIOLI, P. et al. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 24, n. 2, p. 260-9, Aug 2003. Disponivel em: <<https://doi.org/bnhn8z>>.
43. FOSSE, E.; MOLINES, T. E.; INGVALDSEN, B. Complement activation during major operations with or without cardiopulmonary bypass. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 93, n. 6, p. 860-6, Jun 1987. Disponivel em: <<https://doi.org/g7sd>>.

44. HIESMAYR, M. J. et al. Alterations in the number of circulating leucocytes, phenotype of monocyte and cytokine production in patients undergoing cardiothoracic surgery. **Clin Exp Immunol**, v. 115, n. 2, p. 315-23, Feb 1999. Disponivel em: <<https://doi.org/bxddb9>>.
45. FARAONI, D. et al. Effect of two doses of tranexamic acid on fibrinolysis evaluated by thromboelastography during cardiac surgery. **Eur J Anaesthesiol**, v. 31, n. 9, p. 491-8, Sep 2014. Disponivel em: <<https://doi.org/f6ddrt>>.
46. ANDREASEN, J. J.; NIELSEN, C. Prophylactic tranexamic acid in elective, primary coronary artery bypass surgery using cardiopulmonary bypass. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 26, n. 2, p. 311-7, Aug 2004. Disponivel em: <<https://doi.org/dd6fm6>>.
47. MARTIN, K. et al. Seizures after open heart surgery: comparison of ϵ -aminocaproic acid and tranexamic acid. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, v. 25, n. 1, p. 20-5, Feb 2011. Disponivel em: <<https://doi.org/b5ngsk>>.
48. DIETRICH, W. et al. Tranexamic acid and aprotinin in primary cardiac operations: an analysis of 220 cardiac surgical patients treated with tranexamic acid or aprotinin. **Anesth Analg**, v. 107, n. 5, p. 1469-78, Nov 2008. Disponivel em: <<https://doi.org/c4mf8s>>.
49. ABRISHMI, A.; CHUNG, F.; WONG, J. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 56, n. 3, p. 202-12, Feb 2009. Disponivel em: <<https://doi.org/dc3zz9>>.
50. LATER, A. F. L. et al. Tranexamic acid and aprotinin in low- and intermediate-risk cardiac surgery: a non-sponsored, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 36, n. 2, p. 322-9, Aug 2009. Disponivel em: <<https://doi.org/bjqdxk>>.
51. HORROW, J. C. et al. Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. **Circulation**, v. 84, n. 5, p. 2063-70, Nov 1991. Disponivel em: <<https://doi.org/g8dq>>.
52. HORROW, J. C. et al. The Dose-Response Relationship of Tranexamic Acid. **Anesthesiology**, v. 82, n. 2, p. 383-92, Feb 1995. Disponivel em: <<https://doi.org/c7nxvd>>.
53. SMITH, V. et al. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. **BMC Medical Research Methodology**, v. 11, n. 15, Feb 2011. ISSN 1471-2288. Disponivel em: <<https://doi.org/db7vmf>>.
54. PRISMA. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **Annals of Internal Medicine**, v. 151, n. 4, p. 264-9, 18 Aug 2009. Disponivel em: <<https://doi.org/bpq5>>.

55. SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **British Medical Journal**, v. 358, p. j4008, Sep 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/gfxrks>>.
56. RICHARDSON, W. S. et al. The Well-built Clinical Question: A Key to Evidence-based Decisions. **ACP Journal Club**, v. 123, p. A-12, Nov-Dec 1995. Disponivel em: <<https://bit.ly/3rMXs9t>>.

5 Contribuições científicas

Manuscrito redigido em conformidade com as normas da revista *JAMA Surgery*, fator de impacto 14,8 (em janeiro de 2022) ¹.

Ácido tranexâmico em cirurgia cardíaca: uma revisão sistemática

Carlos Alberto Tomatis Loth^{1,2}, Regiane Simionato³, Laura Andrade Fernandez⁴, Maike Caroline Brackmann⁴, Marielena Malfatti Riges⁴, Matheus de Araújo Moura Cavalcante⁴, Nicole Cristina Lottermann⁴, Linjie Zhang¹

¹ Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande (FAMED-FURG); ² Programa de Residência Médica em Cirurgia Geral, Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. (HU-FURG), vinculado à Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH); ³ Programa de Residência Médica em Anestesiologia, Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. (HU-FURG), vinculado à Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH); ⁴ Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande (FAMED-FURG);

5.1 RESUMO SIMPLIFICADO

Questionamento. O ácido tranexâmico (AT) é eficaz e seguro para reduzir as perdas sanguíneas em cirurgias cardíacas?

Constatações. O AT reduz a perda sanguínea (principalmente quando aplicado na forma tópica), os volumes de transfusão e o risco de reoperação por sangramento. Ele não aumenta a ocorrência de eventos tromboembólicos, injúria renal aguda ou mortalidade. Contudo, o AT aumenta a incidência de convulsões, de maneira dose-dependente.

O que isto significa? A estratégia de conservação sanguínea em cirurgia cardíaca deve incluir o uso do AT em baixa dose, preferencialmente por via tópica.

5.2 INTRODUÇÃO

No início da década de 1950, ainda nos primórdios da cirurgia cardíaca aberta, eram necessárias de 20-30 unidades de sangue por paciente². Apesar de todos os avanços que ocorreram ao longo dos anos, o sangramento excessivo e as transfusões ainda são comuns após uma cirurgia cardíaca³. Os riscos associados à transfusão alogênica de hemocomponentes são bem documentados^{4,5}. Em cirurgia cardíaca, a necessidade de transfusões tem sido identificada como um fator de risco independente para mortalidade precoce e tardia, aumento do tempo de internação e dos custos⁶. Reoperações para o controle de sangramentos excessivos são realizadas em 6% dos pacientes submetidos a uma cirurgia cardíaca⁷ e uma causa passível de correção cirúrgica para o sangramento não é encontrada na metade dos casos^{8,9}.

Historicamente, a aprotinina, um polipeptídeo de origem bovina¹⁰, foi o principal agente antifibrinolítico utilizado como estratégia complementar de hemostasia em cirurgia cardíaca até sua suspensão em 2007 – após o acúmulo de um corpo de evidências associando sua utilização a um aumento no risco de óbito¹¹. Devido às propriedades hemostáticas e antifibrinolíticas semelhantes, o ácido tranexâmico (AT), um análogo sintético do aminoácido lisina, tornou-se a medida farmacológica de primeira linha¹² para reduzir sangramentos na cirurgia cardíaca aberta. O número de

publicações associando a utilização do AT a efeitos adversos neurológicos, em especial de convulsões, acompanhou o aumento em sua utilização, levantando questionamentos com relação à segurança.

Esta revisão sistemática das revisões sistemáticas teve como objetivo avaliar a segurança e a eficácia na utilização do AT em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

5.3 MÉTODOS

Em janeiro de 2021, foi realizada uma busca por revisões sistemáticas nas bases de dados MEDLINE®, Embase® e Cochrane Library utilizando o descritor “*tranexamic acid*”. Esta busca identificou 634 publicações sobre o uso do AT.

Foram incluídas neste estudo as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (com ou sem meta-análise), que atendessem aos seguintes critérios: (1) População: pacientes adultos e pediátricos submetidos ao processo cirúrgico cardíaco; (2) Intervenção: AT administrado por via local e sistêmica; (3) Comparação: placebo ou outras; (4) Desfechos: pelo menos um dos seguintes desfechos: óbito, perda de sangue, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, recebimento de transfusão de sangue e complicações pós-operatórias. Foram incluídas também revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, nas quais as análises foram realizadas separadamente para ensaios clínicos e estudos observacionais. Foram excluídas as revisões tradicionais ou narrativas e revisões sistemáticas ou meta-análises que abordam outras situações cirúrgicas ou clínicas.

Após a carga do conjunto de publicações encontradas no aplicativo Rayyan¹³, os registros duplicados foram eliminados. Então, os revisores triaram os títulos e resumos de 515 artigos potencialmente relevantes utilizando o seguinte critério de inclusão: revisões sistemáticas com ou sem meta-análise; escritas em qualquer idioma, desde que seu resumo esteja disponível na língua inglesa; considerando população adulta e/ou pediátrica com quaisquer condições médicas; nas quais o AT foi

administrado de forma sistêmica ou tópica; e cujos desfechos foram comparados ao placebo ou outras drogas.

Foram obtidos o texto na íntegra quando o título e o resumo de um artigo não forneciam informações suficientes para determinar a sua elegibilidade, bem como para os 281 pré-selecionados após a fase de triagem. Finalmente, após revisar os textos na íntegra e decidir se eles atendiam aos critérios de inclusão definidos no contexto da cirurgia cardíaca, encerramos a fase de seleção com 14 estudos incluídos em nossa revisão.

Os dados referentes ao volume de perda sanguínea perioperatória, a incidência e o volume de transfusões alogênicas de hemocomponentes foram revisados a fim de determinar a eficácia do AT. Já os dados referentes a incidência de complicações (tromboembólicas, injúria renal aguda e convulsões), reoperações para controle de sangramentos e mortalidade foram revisados a fim de determinar a sua segurança.

A qualidade metodológica das revisões incluídas neste estudo bem como a qualidade da evidência fornecida por elas foram avaliadas através da ferramenta AMSTAR2¹⁴ e do sistema GRADE¹⁵, respectivamente.

Os processos de seleção dos artigos, extração de seus dados e avaliação de sua qualidade foram realizados por seis pesquisadores organizados em pares de revisores independentes. As divergências entre os pares de pesquisadores foram resolvidas por consenso mediadas pelo orientador da pesquisa.

Tabela 1 – Principais características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Autor principal ↙	Abrishami ¹⁶	AdlerMa ¹⁷	Carless ¹⁸	Dai ¹⁹	Faraoni ²⁰	Guo ²¹	Habbab ²²	Laupacis ²³	Ngaage ²⁴	Sun ²⁵	Takagi ²⁶	Takagi ²⁷	Yao ²⁸	Zhang ²⁹
Ano de publicação	2009	2011	2005	2018	2012	2019	2019	1997	2010	2020	2009	2017	2020	2019
País	Canada	GB	Austrália	China	Bélgica	China	Canada	Canada	GB	EUA	Japão	Japão	China	China
Número de estudos*	8	8	20	15	8	48	7	12	25+4	12	9	5+11	13	28
Número total de pacientes	622	544	1.707	1.250	848	10.551	692	882	5.411	1.040	3.229	43.235	1.168	7.446
Comparação	P†	C	AP	P	P	P	P	P/C	AP/C	P	AP	P/C	P	P
Tipo de cirurgia cardíaca	CABG+	OPCAB	CABG+	OPCAB	CHD	CABG+	CABG+	CABG+	CABG+	OPCAB	CABG+	CABG+	CABG+	CABG
Circulação extracorpórea	Com	Sem	Com	Sem	Com	Com/Sem	Com/Sem	Com	Com/Sem	Sem	Com	Com/Sem	Com/Sem	Com/Sem
População	Adulta	Adulta	Adulta	Adulta	Pediátrica	Adulta	Adulta	Adulta	Adulta	Adulta	Adulta	Adulta	Ambas	Adulta
Via de administração	TP	IV	IV	IV	IV	TP/IV	TP	IV	TP/IV	IV	IV	IV	IV	IV
Fonte de financiamento	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
Medidas de desfecho														
Transfusões (incidência)	-	S	-	-	-	S	NS	-	S	-	-	-	-	S
Conc. de hemácias	NS	S	S	S	-	-	-	S	S†	S	-	-	-	-
Plasma fresco congelado	-	NS	-	S	-	-	-	-	-	NS	-	-	-	-
Plaquetas	-	NS	-	NS	-	-	-	-	-	NS	-	-	-	-
Transfusões (volume)	-	-	S	-	-	S	-	S	-	-	-	-	-	-
Conc. de hemácias	S	-	-	-	S	-	-	-	-	-	-	-	S	-
Plasma fresco congelado	-	-	-	-	S	-	-	-	-	-	-	-	S	-
Plaquetas	-	-	-	-	S	-	-	-	-	-	-	-	S	-
Perda sanguínea	S	S	S	S	NS	S	S	-	S‡	-	-	-	S	S
Complicações														
Neurológicas	-	-	-	-	-	S	-	-	S§	-	-	S§	-	S§
Tromboembólicas	-	NS	-	NS	-	NS	-	NS	S	NS	-	-	-	NS
Renais	-	-	-	-	-	NS	-	-	-	-	-	-	-	NS
Reoperações	-	-	NS	NS	-	S	-	NS	S	-	-	-	-	S
Mortalidade	-	-	-	NS	-	NS	NS	-	S	NS	S	-	-	NS

* Número total de ensaios clínicos randomizados + número total de estudos observacionais considerados, quando aplicável.

† O estudo comparou o ácido tranexâmico com aprotinina e placebo, porém os resultados foram estatisticamente significativos somente na comparação com placebo.

‡ Este desfecho foi significativamente favorável ao ácido tranexâmico em comparação com o controle e significativamente desfavorável em comparação à aprotinina.

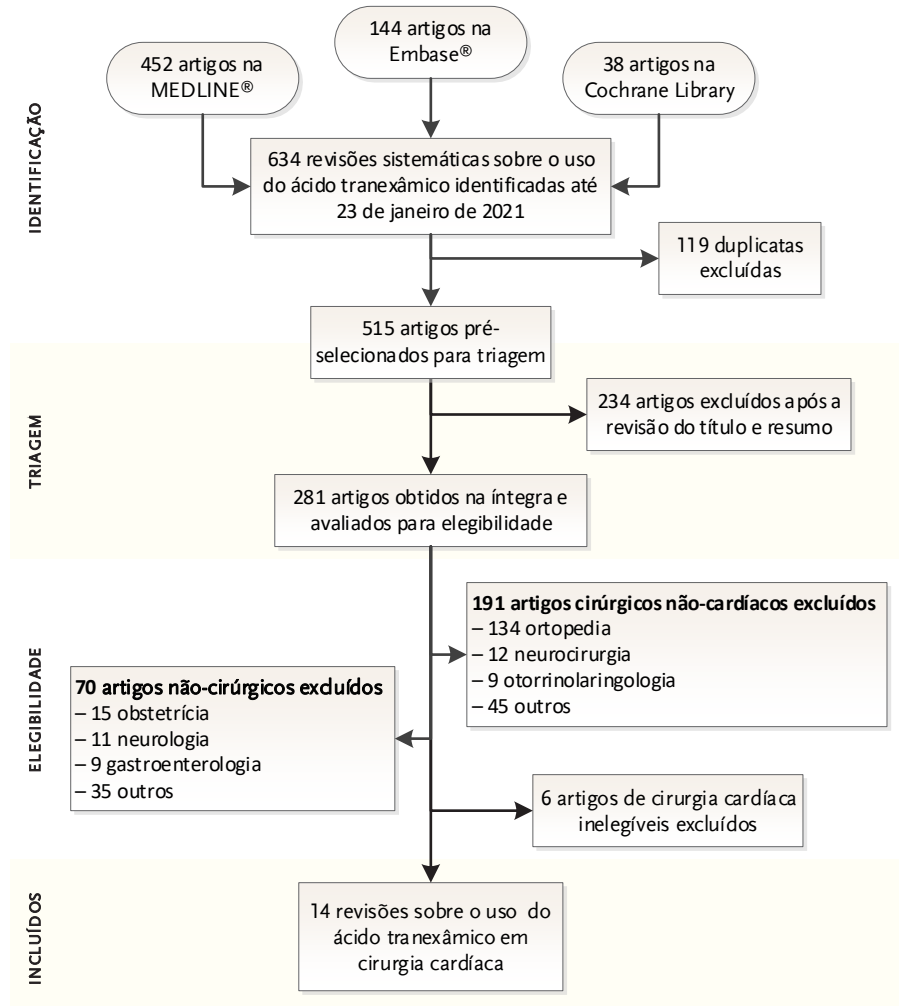
§ As complicações neurológicas (convulsões) apresentaram resultado significativamente desfavorável ao ácido tranexâmico em todos os estudos avaliados.

Abreviaturas: GB, Grã-Bretanha; EUA, Estados Unidos da América; EC, ensaios clínicos; EO: P, placebo; C, controle; AP, aprotinina; CABG, cirurgia de revascularização miocárdica; CABG+, CABG e outras; OPCAB, cirurgia de revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea; CHD, cirurgia de correção de cardiopatia congênita; TP, tóxico; IV, intravenoso; S, significativo; NS não-significativo.

5.4 RESULTADOS

O processo de seleção dos estudos (**Figura**) inicialmente identificou 281 publicações potencialmente relevantes. Após a leitura e análise do texto na íntegra, estes artigos foram categorizados em cirúrgicos (**Tabela Suplementar 1**) ou não-cirúrgicos (**Tabela Suplementar 2**). Dentre os cirúrgicos, 20 revisões avaliaram o uso do AT em cirurgia cardíaca, sendo necessário excluir 6 delas: uma por considerar outros tipos de cirurgia além da cardíaca³⁰, duas por avaliar o ácido tranexâmico em combinação com outra droga^{31,32}, uma por comparar populações não emparelhadas³³ – por exemplo, comparações entre pacientes com e sem comorbidades –, uma por se tratar de um ensaio clínico com meta-análise³⁴ e outra por se tratar de uma meta-análise em rede³⁵. Os 14 estudos incluídos nesta revisão (**Tabela**), compreenderam 93 ensaios clínicos randomizados e 14 estudos observacionais, oriundos de 28 países, e incluindo 60.691 pacientes distintos.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos. Inicialmente, foram identificadas 634 revisões sistemáticas sobre o uso do ácido tranexâmico. Após a leitura e análise do texto na íntegra, eles foram categorizados em cirúrgicos ou não-cirúrgicos, sendo 20 deles pré-selecionados para esta revisão. Por fim, após as exclusões cabíveis, 14 artigos elegíveis revisando as aplicações e segurança do uso do ácido tranexâmico em cirurgia cardíaca foram incluídos nesta revisão sistemática.



Fonte: Elaborado pelo autor, adaptado de PRISMA, 2009³⁶.

No que diz respeito à metodologia, somente dois estudos^{19,21} incluídos nesta revisão não foram conduzidos utilizando padrões de qualidade muito baixos de acordo com a avaliação AMSTAR2¹⁴ (**Tabela Suplementar 7**). A ausência da definição de um protocolo de revisão explícito (item 2) e a avaliação do risco de viés ao discutir os resultados (item 13) tiveram um grande impacto na avaliação metodológica dos estudos aqui considerados. Já com relação ao nível de evidência, oito estudos forneceram evidências de baixa qualidade segundo os critérios GRADE¹⁵, a maioria deles devido a imprecisão^{16,17,18,23,28,29} e/ou evidência indireta^{19,27}, ao passo que cinco deles^{21,22,24,25,26} forneceram evidências de qualidade moderada e somente um único estudo²⁰ forneceu evidências de qualidade muito baixa (**Tabela Suplementar 8**).

5.4.1 Eficácia

A análise das 14 revisões sistemáticas mostra que o AT reduz a perda sanguínea perioperatória (**Tabela**), o risco de reoperação devido a sangramento excessivo (**Tabela**), a incidência (**Tabela**) e o volume (**Tabela**) de transfusões de CHAD, o volume de transfusões de plasma fresco congelado (na população pediátrica apenas), e o volume de transfusões de plaquetas.

5.4.1.1 Perdas sanguíneas

A perda sanguínea em 24 horas foi avaliada em 8 revisões sistemáticas. Em sete delas o AT foi comparado com controle ou placebo. Todas elas demonstraram redução significativa da perda sanguínea^{16,17,19,22,28,29}, com exceção de uma cuja população incluiu somente pacientes pediátricos²⁰. Este efeito foi aproximadamente 30% maior quando a medicação foi administrada por via tópica^{16,22}. Duas revisões compararam o AT com aprotinina. Uma delas¹⁶ não encontrou diferença significativa entre as drogas quando administradas por via tópica, porém a revisão dispunha de apenas dois ensaios^{38,39} (n=122) para esta comparação. Já a outra¹⁸, dispondo de 8 estudos^{40,41,42,43,44,45,46,47} (n=671) que comparam o uso endovenoso das duas drogas, identificou a associação significativa do AT com uma perda sanguínea, em média 130ml, maior do que a registrada com o uso da aprotinina.

A perda sanguínea total foi avaliada em três revisões. Ao comparar o AT ao placebo ou controle^{21,24} o uso do AT foi capaz de reduzir em média a perda sanguínea total em 260ml. Por outro lado, ao compará-lo a aprotinina^{18,24}, observou-se um aumento médio de 100ml nesta perda.

Por fim, apenas uma revisão¹⁸ avaliou a perda sanguínea perioperatória imediata, não encontrando diferença estatisticamente significativa ao comparar o AT à aprotinina durante as primeiras 6 horas de pós-operatório.

5.4.1.2 Transfusões

5.4.1.2.1 Incidência de transfusões

Cinco estudos ^{17,21,22,24,29} avaliaram a incidência de transfusões alogênicas de concentrado de hemácias, plasma fresco congelado ou plaquetas. Somente uma revisão ²² não encontrou diferença significativa entre o AT e o placebo. Contudo, o AT se demonstrou superior ao controle ou placebo nas demais revisões ^{17,21,24,29}, reduzindo em aproximadamente 50% a necessidade de transfusões. Apenas um estudo ²⁴ o comparou com a aprotinina e não identificou variação significativa entre as duas drogas, sugerindo equivalência entre ambas com relação a este desfecho.

Concentrado de hemácias. Sete revisões ^{16,17,18,19,23,24,25} avaliaram a necessidade de transfusões alogênicas de concentrado de hemácias. Em comparação ao placebo ou controle, o AT reduziu significativamente a incidência deste tipo de transfusão em cinco revisões ^{17,19,23,24,25} e somente uma ¹⁶, incluindo apenas dois ensaios clínicos randomizados ^{38,48} (n=233), não encontrou diferença. Já em comparação à aprotinina, três revisões ^{16,18,24} não encontraram diferença significativa entre os dois medicamentos.

Plasma fresco congelado. Somente três revisões ^{17,19,25} avaliaram a incidência de transfusão alogênica de plasma fresco congelado. O AT reduziu em 35% a exposição ao plasma fresco congelado quando comparado ao placebo em apenas um estudo ¹⁹. Nos outros dois ^{17,25}, não se observou variação estatisticamente significativa no uso do AT quando comparado ao controle ou placebo.

Plaquetas. Nenhuma das duas revisões ^{19,25} que avaliaram a incidência de transfusão alogênica de plaquetas conseguiu demonstrar melhores resultados com o uso do AT em comparação ao placebo.

5.4.1.2.2 Volume de transfusões

Concentrado de hemácias. Seis revisões ^{16,18,20,21,23,28} avaliaram o volume de concentrado de hemácias transfundido. Em comparação ao placebo ou controle, o AT

reduziu significativamente o volume de concentrado de hemácias transfundido em todos os estudos que reportaram este desfecho ^{16,20,21,23,28}. Nos três estudos nos quais o volume foi reportado em unidades ^{16,21,23}, a redução média foi de aproximadamente 1 unidade. Entre os dois estudos que reportaram o desfecho em mililitros, uma revisão belga ²⁰, que avaliou o efeito do AT na população pediátrica submetida à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, encontrou uma redução de 6,4 ml·kg⁻¹/dia em comparação ao placebo ao passo que uma revisão recente ²⁸, que englobou tanto pacientes adultos quanto pediátricos, identificou uma redução de 97ml em comparação ao placebo.

Por fim, somente dois estudos ^{16,18} compararam o AT à aprotinina com relação ao volume de concentrado de hemácias transfundido e nenhum deles identificou diferença estatisticamente significativa entre os dois medicamentos.

Plasma fresco congelado. Duas revisões avaliaram o volume transfusional de plasma fresco congelado. Houve uma redução significativa de 5,5 ml·kg⁻¹/dia em comparação ao placebo na revisão que avaliou o desfecho somente na população pediátrica ²⁰. Já a revisão que o avaliou em uma amostra contendo tanto pacientes adultos quanto pediátricos não encontrou diferença no volume de plasma fresco congelado transfundido entre o grupo do AT e o grupo controle ²⁸.

Plaquetas. As duas revisões que avaliaram o volume de plaquetas transfundidos no período pós-operatório de cirurgias cardíacas demonstraram uma redução estatisticamente significativa de 3,7 ml/kg/dia ²⁰ e de 0,2U ²⁸ por paciente.

5.4.2 Segurança

No que tange a incidência de complicações (**Tabela**), o AT não aumenta a incidência de eventos tromboembólicos – tais como, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e embolia pulmonar –, injúria renal aguda ou mortalidade. Apesar destes benefícios, o AT aumenta significativamente a incidência de convulsões.

5.4.2.1 Complicações tromboembólicas

Apenas uma revisão tratou as complicações tromboembólicas de maneira conjunta ¹⁷ (8 ensaios, n=544) e não encontrou relação entre o uso do AT e o aumento da incidência deste tipo de complicação quando comparado ao controle.

Infarto agudo do miocárdio. Não houve correlação estatisticamente significativa entre o uso do AT e a incidência de infarto agudo do miocárdio quando comparado ao controle ou placebo nas quatro revisões que incluíram esta avaliação ^{21,23,24,29}. Porém, o uso da aprotinina elevou em 24% o risco de infarto agudo do miocárdio quando comparado ao AT na única revisão que avaliou este desfecho ²⁴ (7 ensaios + 3 estudos observacionais, n=7.232).

Acidente vascular encefálico. Nas duas revisões que avaliaram este desfecho ^{21,29}, não foi identificado aumento da incidência de acidente vascular encefálico associado ao uso do AT quando comparado ao controle ou placebo – reforçando a segurança do medicamento no que diz respeito a esta complicação.

Tromboembolismo pulmonar. O tromboembolismo pulmonar foi avaliado em somente uma revisão ²¹ (18 ensaios clínicos, n=6.587) e, independentemente da via de administração, não houve aumento da incidência em comparação ao placebo.

Conclui-se então que o uso do AT não aumenta o risco de complicações tromboembólicas em cirurgia cardíaca.

5.4.2.2 Complicações neurológicas

O número de relatos de casos associando o uso do AT em cirurgia cardíaca a complicações neurológicas, particularmente de convulsões, acompanhou o aumento na sua utilização após a retirada da aprotinina do mercado mundial em 2008^{49,50}.

Uma revisão de 2010²⁴ avaliou a incidência de complicações neurológicas associadas ao uso do AT comparando-o ao controle ou à aprotinina. Comparado ao controle (5 ensaios, 1 estudo observacional, n=3.013) observou-se uma probabilidade 45% maior da ocorrência de complicações neurológicas com o uso do AT, porém sem significância estatística suficiente para descartar a hipótese nula ($p = 0,09$). Comparado à aprotinina (4 ensaios, 4 estudos observacionais, n=7.421) não se observou diferença significativa entre os dois grupos.

Três revisões mais recentes^{21,27,29} avaliaram a incidência desta complicação ao utilizar o AT comparado ao controle ou placebo. Todas elas confirmaram a associação entre o uso do ácido tranexâmico e o aumento da incidência de convulsões – com efeito dose-dependente⁵¹.

Os possíveis mecanismos fisiopatológicos das crises convulsivas associadas ao uso do AT são explorados em maiores detalhes no **Material Suplementar III**.

5.4.2.3 Complicações renais

Duas revisões avaliaram a incidência de complicações renais com o uso do AT. Tanto a revisão que comparou somente a administração endovenosa ao placebo²⁹ quanto a que avaliou a administração tópica e a endovenosa ao placebo²¹ não observaram aumento da incidência de injúria renal aguda com o uso do AT.

5.4.2.4 Reoperações por sangramento

Seis revisões avaliaram o risco de reoperação por sangramento. Em cinco delas ^{19,21,23,24,29} o AT foi comparado ao controle ou placebo e em duas delas ^{18,24}, à aprotinina.

Nos dois estudos com maior número de participantes ^{21,29}, a utilização do AT diminuiu significativamente o risco do paciente ser submetido a uma nova cirurgia por sangramento quando comparado ao placebo em média 46%. O terceiro maior estudo em número de participantes ²⁴ também encontrou uma redução significativa da probabilidade de reabordagem cirúrgica por sangramento, em torno de 48%, com o uso do AT em comparação ao controle. Por fim, os dois estudos com menor número de participantes ^{19,23} não observaram efeito estatisticamente significativo do AT sobre o risco ou a probabilidade de reoperação cirúrgica por sangramento na comparação com controle ou placebo.

Quando comparado à aprotinina, o AT apresentou uma discreta redução do risco de reoperação por sangramento em uma revisão ¹⁸ e um aumento da probabilidade de ocorrência deste desfecho noutra ²⁴, ambos sem significância estatística.

5.4.2.5 Mortalidade

O uso do AT não aumentou o risco de óbito em nenhuma das quatro revisões ^{21,22,24,29} que o compararam ao placebo. Além disto, foi possível observar uma redução média de 20% deste risco ^{21,24,29} que, apesar de não ter apresentado significância estatística, sugere um efeito protetor da droga em comparação ao placebo.

Já nas duas revisões que o compararam à aprotinina ^{24,26}, observou-se uma diminuição estatisticamente significativa de aproximadamente 30% no risco de óbito.

Tabela 2 – Perda sanguínea, resultados e principais características das revisões sistemáticas que a avaliaram.

Revisão	Características				Resultados							Qualidade		
	Cirurgia	CEC	População	Via	n estudos	n pacientes	DM	Unid.	IC _{95%-mín}	IC _{95%-máx}	Valor-p	Efeito	AMSTAR2	GRADE
① Placebo														
Perda sanguínea em 24 horas														
Abrishami2009 ¹⁶	CABG, outras	Com	Adulta	TP	4	269	-249,98	ml	-465,15	-34,81	0,02	Redução		⊕⊕○○
AdlerMa2011 ¹⁷	CABG	Sem	Adulta	IV	2	166	-259,26	ml	-467,51	-51,01	0,01	Redução		⊕○○○
Dai2018 ¹⁹	CABG	Sem	Adulta	IV	7	664	-214,93	ml	-300,95	-128,92	< 0,0001	Redução		⊕⊕○○
Faraoni2012 ²⁰	CHD	Com	Pediátrica	IV	11	848	-3,61	ml·kg ⁻¹	-8,08	0,85	0,11	Nenhum		⊕○○○
Habbab2019 ²²	CABG, VR	Com/Sem	Adulta	TP	7	692	-343,56	ml	-370,72	-316,41	0,005	Redução		⊕⊕⊕○
Yao2020 ²⁸	-	Com/Sem	Both	IV	12	1.133	-126,33		-177,46	-75,19	< 0,00001	Redução		⊕⊕○○
Zhang2019 ²⁹	CABG	Com/Sem	Adulta	IV	16	6.247	-206,19	ml	-248,23	-164,15	< 0,00001	Redução		⊕⊕○○
Perda sanguínea total														
Guo2019 ²¹	CABG, outras	Com/Sem	Adulta	TP/IV	44	5.560	-246,98	ml	-287,89	-206,06	< 0,00001	Redução		⊕⊕⊕○
Ngaage2010 ²⁴	-	Com/Sem	Adulta	TP/IV	20	4.332	-283,00	ml	-346,00	-220,00	< 0,001	Redução		⊕⊕○○
② Aprotinina														
Perda sanguínea em 6 horas														
Carless2005 ¹⁸	-	Com	Adulta	IV	2	58	27,14	ml	-12,31	66,59	0,18	Nenhum		⊕⊕○○
Perda sanguínea em 24 horas														
Abrishami2009 ¹⁶	CABG, outras	Com	Adulta	TP	2	122	-77,00	ml	-71,00	227,00	0,31	Nenhum		⊕⊕○○
Carless2005 ¹⁸	-	Com	Adulta	IV	8	671	131,06	ml	39,97	227,16	0,008	Aumento		⊕⊕○○
Perda sanguínea total														
Carless2005 ¹⁸	-	Com	Adulta	IV	10	729	106,46	ml	36,57	176,35	0,003	Aumento		⊕⊕○○
Ngaage2010 ²⁴	-	Com/Sem	Adulta	TP/IV	11	5.365	105,00	ml	42,00	169,00	0,001	Aumento		⊕⊕○○
Abreviaturas: CEC, circulação extracorpórea; DM, diferença da média; IC _{95%} , intervalo de confiança de 95%; TP, tópico; IV, intravenoso; CABG, cirurgia de revascularização miocárdica; CHD, cardiopatia congênita; VR, troca valvar.														
AMSTAR2 (metodologia): = Muito baixo; = Baixo; = Moderado; = Alto; GRADE (evidência): ⊕○○○ = Muito baixo; ⊕⊕○○ = Baixo; ⊕⊕⊕○ = Moderado; ⊕⊕⊕⊕ = Alto;														

Tabela 3 – Incidência de transfusões, resultados e principais características das revisões sistemáticas que a avaliaram.

Revisão	Características				Resultados							Qualidade		
	Cirurgia	CEC	População	Via	n estudos	n pacientes	Eff	Valor	IC _{95%-min}	IC _{95%-max}	Valor-p	Efeito	AMSTAR2	GRADE
① Placebo														
Qualquer hemocomponente														
AdlerMa2011 ¹⁷	CABG	Sem	Adulta	IV	7	466	RR	0,47	0,33	0,66	< 0,0001	Redução		⊕⊕○○
Guo2019 ²¹	CABG, outras	Com/Sem	Adulta	TP/IV	31	8.925	RR	0,71	0,65	0,78	< 0,00001	Redução		⊕⊕⊕○
Habbab2019 ²²	CABG, VR	Com/Sem	Adulta	TP	6	0	-	0	0	0	-	n/a		⊕⊕⊕○
Ngaage2010 ²⁴	-	Com/Sem	Adulta	TP/IV	10	866	OR	0,33	0,24	0,46	< 0,001	Redução		⊕⊕⊕○
Zhang2019 ²⁹	CABG	Com/Sem	Adulta	IV	11	5.360	RR	0,64	0,52	0,78	< 0,0001	Redução		⊕⊕○○
Concentrado de hemácias														
Abrishami2009 ¹⁶	CABG, outras	Com	Adulta	TP	2	233	RR	0,98	0,75	1,27	0,88	Nenhum		⊕⊕○○
AdlerMa2011 ¹⁷	CABG	Sem	Adulta	IV	8	542	RR	0,51	0,36	0,71	0,0001	Redução		⊕⊕○○
Dai2018 ¹⁹	CABG	Sem	Adulta	IV	11	909	RR	0,62	0,51	0,76	< 0,0001	Redução		⊕⊕○○
Laupacis1997 ²³	-	Com	Adulta	IV	12	882	OR	0,5	0,34	0,76	0,0009	Redução		⊕⊕○○
Ngaage2010 ²⁴	-	Com/Sem	Adulta	TP/IV	17	1.851	OR	0,53	0,38	0,75	< 0,001	Redução		⊕⊕⊕○
Sun2020 ²⁵	CABG	Sem	Adulta	IV	10	821	RR	0,617	0,503	0,756	< 0,001	Redução		⊕⊕⊕○
Plasma fresco congelado														
AdlerMa2011 ¹⁷	CABG	Sem	Adulta	IV	7	495	RR	0,43	0,11	1,59	0,2	Nenhum		⊕⊕○○
Dai2018 ¹⁹	CABG	Sem	Adulta	IV	11	888	RR	0,65	0,52	0,81	< 0,001	Redução		⊕⊕○○
Sun2020 ²⁵	CABG	Sem	Adulta	IV	10	850	RR	0,511	0,246	1,063	0,073	Nenhum		⊕⊕⊕○
Plaquetas														
Dai2018 ¹⁹	CABG	Sem	Adulta	IV	9	750	RD	0	-0,02	0,02	0,73	Nenhum		⊕⊕○○
Sun2020 ²⁵	CABG	Sem	Adulta	IV	7	612	RR	0,613	0,112	3,348	0,572	Nenhum		⊕⊕⊕○
② Aprotinina														
Qualquer hemocomponente														
Ngaage2010 ²⁴	-	Com/Sem	Adulta	TP/IV	4	1.949	OR	0,81	0,54	1,21	0,37	Redução		⊕⊕○○
Concentrado de hemácias														
Abrishami2009 ¹⁶	CABG, outras	Com	Adulta	TP	2	122	RR	0	0	0	-	Nenhum		⊕⊕○○
Carless2005 ¹⁸	-	Com	Adulta	IV	10	1.707	RR	1,08	0,88	1,32	0,5	Nenhum		⊕○○○
Ngaage2010 ²⁴	-	Com/Sem	Adulta	TP/IV	12	5.199	OR	0,72	0,56	1,08	0,08	Aumento		⊕⊕○○
<p>Abreviaturas: CEC, circulação extracorpórea; IC_{95%}, intervalo de confiança de 95%; TP, tópico; IV, intravenoso; CABG, cirurgia de revascularização miocárdica; VR, troca valvar; RR, risco relativo; OR, razão de chances; RD, diferença de risco.</p> <p>AMSTAR2 (metodologia): = Muito baixo; = Baixo; = Moderado; = Alto; GRADE (evidência): ⊕○○○ = Muito baixo; ⊕⊕○○ = Baixo; ⊕⊕⊕○ = Moderado; ⊕⊕⊕⊕ = Alto;</p>														

Tabela 4 – Volume transfusional, resultados e principais características das revisões sistemáticas que o avaliaram.

Revisão	Características				Resultados				Qualidade					
	Cirurgia	CEC	População	Via	<i>n</i> estudos	<i>n</i> pacientes	DM	Unid.	IC _{95%-min}	IC _{95%-max}	Valor-p	Efeito	AMSTAR2	GRADE
① Placebo														
Concentrado de hemácias														
Abrishami2009 ¹⁶	CABG, outras	Com	Adulta	TP	3	229	-1,58	U	-2,26	-0,9	< 0,00001	Redução		⊕⊕○○
Faraoni2012 ²⁰	CHD	Com	Pediátrica	IV	9	710	-6,38	ml·kg ⁻¹ /d	-8,28	-4,47	< 0,00001	Redução		⊕○○○
Guo2019 ²¹	CABG, outras	Com/Sem	Adulta	TP/IV	10	2105	-0,60	U	-0,85	-0,35	< 0,00001	Redução		⊕⊕⊕○
Laupacis1997 ²³	-	Com	Adulta	IV	3	135	-0,78	U	-0,18	-1,39	0,01	Redução		⊕⊕○○
Yao2020 ²⁸	-	Com/Sem	Ambas	IV	10	977	-96,61	ml	-144,75	-48,47	< 0,00001	Redução		⊕⊕○○
Plasma fresco congelado														
Faraoni2012 ²⁰	CHD	Com	Pediátrica	IV	8	669	-5,52	ml·kg ⁻¹ /d	-7,54	-3,50	< 0,00001	Redução		⊕○○○
Yao2020 ²⁸	-	Com/Sem	Ambas	IV	10	974	-36,12	ml	-77,67	5,43	0,09	Redução		⊕⊕○○
Plaquetas														
Faraoni2012 ²⁰	CHD	Com	Pediátrica	IV	7	520	-3,7	ml·kg ⁻¹ /d	-5,40	-2,00	< 0,0001	Redução		⊕○○○
Yao2020 ²⁸	-	Com/Sem	Ambas	IV	4	501	-0,2	U	-0,29	-0,10	< 0,0001	Redução		⊕⊕○○
② Aprotinina														
Concentrado de hemácias														
Abrishami2009 ¹⁶	CABG, outras	Com	Adulta	TP	2	122	0,4	U	-1,6	2,39	0,69	Nenhum		⊕⊕○○
Carless2005 ¹⁸	-	Com	Adulta	IV	5	357	0,06	U	-0,18	0,31	-	Nenhum		⊕○○○
<p>Abreviaturas: CEC, circulação extracorpórea; IC_{95%}, intervalo de confiança de 95%; TP, tópico; IV, intravenoso; CABG, cirurgia de revascularização miocárdica; CHD, cardiopatia congênita; VR, troca valvar; RR, risco relativo; OR, razão de chances; RD, diferença de risco.</p> <p>AMSTAR2 (metodologia): = Muito baixo; = Baixo; = Moderado; = Alto; GRADE (evidência): ⊕○○○ = Muito baixo; ⊕⊕○○ = Baixo; ⊕⊕⊕○ = Moderado; ⊕⊕⊕⊕ = Alto;</p>														

Tabela 5 – Incidência de complicações, resultados e principais características das revisões sistemáticas que a avaliaram.

Revisão	Características				Resultados				Qualidade					
	Cirurgia	CEC	População	Via	<i>n</i> estudos	<i>n</i> pacientes	Eff	Valor	IC _{95%-min}	IC _{95%-max}	Valor-p	Efeito	AMSTAR2	GRADE
① Placebo														
Infarto agudo do miocárdio														
Guo2019 ²¹	CABG, outras	Com/Sem	Adulta	TP/IV	32	8.688	RR	0,89	0,77	1,04	0,14	Nenhum		⊕⊕⊕○
Laupacis1997 ²³	-	Com	Adulta	IV	12	882	OR	0,50	0,13	1,87	0,30	Nenhum		⊕⊕⊕○
Ngaage2010 ²⁴	-	Com/Sem	Adulta	TP/IV	8	3.010	OR	0,99	0,78	1,26	0,90	Nenhum		⊕⊕○○
Zhang2019 ²⁹	CABG	Com/Sem	Adulta	IV	23	6.714	RR	0,90	0,78	1,05	0,18	Nenhum		⊕⊕○○
Acidente vascular encefálico														
Guo2019 ²¹	CABG, outras	Com/Sem	Adulta	TP/IV	32	9.257	RR	0,88	0,61	1,28	0,50	Nenhum		⊕⊕⊕○
Zhang2019 ²⁹	CABG	Com/Sem	Adulta	IV	22	6.775	RR	0,93	0,62	1,39	0,71	Nenhum		⊕⊕○○
Embolia pulmonar														
Guo2019 ²¹	CABG, outras	Com/Sem	Adulta	TP/IV	18	6.587	RR	1,08	0,59	2,00	0,80	Nenhum		⊕⊕⊕○
Convulsões														
Guo2019 ²¹	CABG, outras	Com/Sem	Adulta	TP/IV	11	6.784	RR	3,21	1,04	9,9	0,04	Aumento		⊕⊕⊕○
Takagi2017 ²⁷	-	Com/Sem	Adulta	IV	5	45.235	OR	4,13	2,59	6,67	< 0,00001	Aumento		⊕⊕○○
Zhang2019 ²⁹	CABG	Com/Sem	Adulta	IV	5	5.043	RR	6,67	1,77	25,2	0,005	Aumento		⊕⊕○○
Injúria renal aguda														
Guo2019 ²¹	CABG, outras	Com/Sem	Adulta	TP/IV	19	7.210	RR	0,99	0,77	1,27	0,92	Nenhum		⊕⊕⊕○
Zhang2019 ²⁹	CABG	Com/Sem	Adulta	IV	14	5.954	RR	1,01	0,77	1,32	0,96	Nenhum		⊕⊕○○
Reoperação por sangramento excessivo														
Dai2018 ¹⁹	CABG	Sem	Adulta	IV	10	842	RD	0	-0,02	0,02	1	Nenhum		⊕⊕○○
Guo2019 ²¹	CABG, outras	Com/Sem	Adulta	TP/IV	32	8.937	RR	0,62	0,49	0,79	< 0,00001	Redução		⊕⊕⊕○
Laupacis1997 ²³	-	Com	Adulta	IV	4	315	OR	0,91	0,37	2,23	0,84	Nenhum		⊕⊕⊕○
Ngaage2010 ²⁴	-	Com/Sem	Adulta	TP/IV	14	1.419	OR	0,52	0,29	0,95	0,03	Redução		⊕⊕○○
Zhang2019 ²⁹	CABG	Com/Sem	Adulta	IV	17	6.259	RR	0,46	0,31	0,68	< 0,01	Redução		⊕⊕○○
Mortalidade														
Guo2019 ²¹	CABG, outras	Com/Sem	Adulta	TP/IV	29	8.907	RR	0,78	0,54	1,14	0,2	Nenhum		⊕⊕⊕○

Abreviaturas: CEC, circulação extracorpórea; IC_{95%}, intervalo de confiança de 95%; TP, tóxico; IV, intravenoso; CABG, cirurgia de revascularização miocárdica; VR, troca valvar; RR, risco relativo; OR, razão de chances; RD, diferença de risco.

AMSTAR2 (metodologia): = Muito baixo; = Baixo; = Moderado; = Alto; **GRADE (evidência):** ⊕○○○ = Muito baixo; ⊕⊕○○ = Baixo; ⊕⊕⊕○ = Moderado; ⊕⊕⊕⊕ = Alto;

Tabela 5 – Incidência de complicações, resultados e principais características das revisões sistemáticas que a avaliaram.

Revisão	Características				Resultados				Qualidade																							
	Cirurgia	CEC	População	Via	n_{estudos}	$n_{\text{pacientes}}$	Eff	Valor	IC _{95%-min}	IC _{95%-max}	Valor-p	Efeito	AMSTAR2	GRADE																		
① Placebo																																
Mortalidade (cont.)																																
Habbab2019 ²²	CABG, VR	Com/Sem	Adulta	TP	5	471	NR	0	0	0	-	n/a	■□□□	⊕⊕⊕⊕																		
Ngaage2010 ²⁴	-	Com/Sem	Adulta	TP/IV	8	3.518	OR	0,8	0,48	1,34	0,34	Nenhum	■□□□	⊕⊕○○																		
Zhang2019 ²⁹	CABG	Com/Sem	Adulta	IV	18	6.414	RR	0,82	0,53	1,28	0,38	Nenhum	■□□□	⊕⊕○○																		
② Aprotinina																																
Infarto agudo do miocárdio																																
Ngaage2010 ²⁴	-	Com/Sem	Adulta	TP/IV	7	7.232	OR	0,81 [†]	1,02	1,51	0,03	Redução	■□□□	⊕⊕○○																		
Reoperação por sangramento excessivo																																
Carless2005 ¹⁸	-	Com	Adulta	IV	9	1.678	RR	0,98	0,51	1,88	0,9	Nenhum	■□□□	⊕○○○																		
Ngaage2010 ²⁴	-	Com/Sem	Adulta	TP/IV	8	5.759	OR	1,14 [†]	0,78	1,37	0,6	Nenhum	■□□□	⊕⊕○○																		
Mortalidade																																
Ngaage2010 ²⁴	-	Com/Sem	Adulta	TP/IV	4	5.374	OR	0,72 [‡]	1,1	1,77	0,007	Redução	■□□□	⊕⊕○○																		
Takagi2009 ²⁶	-	Com	Adulta	IV	9	3.229	RR	0,67 [§]	1	2,11	0,0396 [§]	Redução	■□□□	⊕⊕⊕○																		
<p>* O estudo apresentou o valor da razão de chances de infarto agudo do miocárdio na comparação aprotinina versus AT ($OR_{IAM_{Apr \times AT}} = 1,24$). Utilizou-se a propriedade de simetria da razão de chances⁵² para obter o valor da razão de chances de infarto agudo do miocárdio na comparação AT versus aprotinina ($OR_{IAM_{AT \times Apr}} = \frac{1}{OR_{IAM_{Apr \times AT}}} = \frac{1}{1,24} = 0,81$).</p> <p>† O estudo apresentou o valor da razão de chances de reoperação por sangramento excessivo na comparação aprotinina versus AT ($OR_{Reop_{Apr \times AT}} = 0,88$). Utilizou-se a propriedade de simetria da razão de chances⁵² para obter o valor da razão de chances de reoperação por sangramento excessivo na comparação AT versus aprotinina ($OR_{Reop_{AT \times Apr}} = \frac{1}{OR_{Reop_{Apr \times AT}}} = \frac{1}{0,88} = 1,14$).</p> <p>‡ O estudo apresentou o valor da razão de chances de óbito na comparação aprotinina versus AT ($OR_{\acute{o}bito_{Apr \times AT}} = 1,39$), ou seja, chance de óbito 39% maior com o uso da aprotinina. Utilizou-se a propriedade de simetria da razão de chances⁵² para se obter o valor da razão de chances de óbito na comparação AT versus aprotinina ($OR_{\acute{o}bito_{AT \times Apr}} = \frac{1}{OR_{\acute{o}bito_{Apr \times AT}}} = \frac{1}{1,39} = 0,72$).</p> <p>§ O estudo apresentou o valor risco relativo de óbito na comparação entre aprotinina versus AT ($RR_{\acute{o}bito_{Apr \times AT}} = 1,47$), ou seja, risco de óbito 47% maior com o uso da aprotinina. O risco relativo de óbito na comparação entre o AT versus aprotinina foi calculado a partir da tabela de contingência para este desfecho utilizando os dados dos estudos que foram considerados^{41,46,47,53,54}. Ao obter os valores dos riscos de óbito do AT $P(\acute{o}bito)_{AT} = \frac{42}{42+1373} = 0,0297$ e da aprotinina $P(\acute{o}bito)_{Apr} = \frac{62}{62+1357} = 0,0444$, calculou-se o risco relativo da comparação AT versus aprotinina $RR_{AT \times Apr} = \frac{P(\acute{o}bito)_{AT}}{P(\acute{o}bito)_{Apr}} = \frac{0,0297}{0,0444} = 0,6686 \approx 0,67$ ($P = 0,0396$).</p>																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Medicamento</th> <th colspan="2">Óbito</th> <th rowspan="2">Total</th> </tr> <tr> <th>Sim</th> <th>Não</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ácido tranexâmico</td> <td>42</td> <td>1.373</td> <td>1.415</td> </tr> <tr> <td>Aprotinina</td> <td>63</td> <td>1.356</td> <td>1.419</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>105</td> <td>2.729</td> <td>2.834</td> </tr> </tbody> </table>															Medicamento	Óbito		Total	Sim	Não	Ácido tranexâmico	42	1.373	1.415	Aprotinina	63	1.356	1.419	Total	105	2.729	2.834
Medicamento	Óbito		Total																													
	Sim	Não																														
Ácido tranexâmico	42	1.373	1.415																													
Aprotinina	63	1.356	1.419																													
Total	105	2.729	2.834																													
<p>Abreviaturas: CEC, circulação extracorpórea; IC_{95%}, intervalo de confiança de 95%; TP, tópico; IV, intravenoso; CABG, cirurgia de revascularização miocárdica; VR, troca valvar; RR, risco relativo; OR, razão de chances; RD, diferença de risco; NR, não relatado.</p> <p>AMSTAR2 (metodologia): ■□□□ = Muito baixo; ■■□□ = Baixo; ■■■□ = Moderado; ■■■■ = Alto; GRADE (evidência): ⊕○○○ = Muito baixo; ⊕⊕○○ = Baixo; ⊕⊕⊕○ = Moderado; ⊕⊕⊕⊕ = Alto;</p>																																

5.4.3 Esquemas de uso, dosagens e custos

5.4.3.1 Esquemas de uso

A análise dos 107 estudos compreendidos pelas 14 revisões sistemáticas aqui consideradas mostra que a grande maioria dos grupos de intervenção administrou o AT conforme algum dos seguintes esquemas de uso (**Tabela Suplementar 4**): injeção em bólus endovenoso antes de incisar a pele seguida por uma infusão contínua; injeção em bólus endovenoso apenas; injeção em bólus endovenoso antes da incisão cutânea junto com uma dose acrescida a solução de carga da CEC, seguida de uma infusão contínua; aplicação tópica.

5.4.3.2 Dosagens

A dose cumulativa do AT foi de $52,8 \pm 50,3$ mg/kg, considerando os 103 grupos nos quais foi possível calculá-la em mg/kg; ou $3.260,6 \pm 3.165,6$ mg, considerando os 107 grupos nos quais foi possível calculá-la em mg (**Tabela Suplementar 5**). Doses muito altas, maiores ou iguais a 100 mg/kg foram utilizadas em 17 grupos ($142,9 \pm 58,7$ mg/kg). Doses altas, maiores ou iguais a 50 mg/kg e menores que 100 mg/kg foram administradas em 24 grupos ($69,9 \pm 18,7$ mg/kg). Doses baixas, inferiores a 50 mg/kg, foram usadas em 62 grupos ($23,9 \pm 9,7$ mg/kg).

5.4.3.3 Custos

Alguns poucos estudos ainda relataram os custos associados a medicamentos e transfusões (**Tabela Suplementar 6**). Comparado com placebo, o AT pode oferecer uma redução de custos de até US\$ 369 nos Estados Unidos^{55,56} e de até £ 182 no Reino Unido⁵⁷. Uma análise mais abrangente⁵⁸, considerando os custos com estadia na unidade de tratamento intensivo e enfermaria, medicamentos, transfusões alogênicas, autotransfusão intraoperatória e procedimentos de reexploração cirúrgica para o controle de sangramentos, sugeriu uma redução no custo total com o uso do AT de € 431, contudo sem significância estatística.

5.5 DISCUSSÃO

O AT reduz as perdas sanguíneas quando administrado por via tópica ou endovenosa na população adulta submetida à cirurgia cardíaca independentemente do uso de CEC com nível de evidência moderado²¹ e baixo^{16,19,28,29,24}. Há também evidência moderada sugerindo uma redução maior na perda sanguínea quando o AT é aplicado de maneira tópica²². Baixo nível de evidência sugere que o uso da aprotinina causava uma redução maior na perda sanguínea do que o AT^{18,24}.

O risco de transfusão alogênica de qualquer hemocomponente^{21,24} bem como o risco de transfusão de CHADs^{24,25} são menores quando o AT é utilizado em adultos submetidos à cirurgia cardíaca, independente da via de administração ou uso de CEC, com nível moderado de evidência.

No que diz respeito ao volume de CHADs transfundidos, o AT o reduz na população adulta com nível de evidência moderado²¹ e baixo^{16,23,28}. Esta redução também é observada na população pediátrica, porém com nível de evidência baixo²⁰. Além disto, evidências de nível baixo¹⁶ e muito baixo¹⁸ sugerem uma redução no volume de CHADs transfundidos equivalente à aprotinina quando o AT é aplicado de forma tópica ou sistêmica, respectivamente. Reduções nos volumes de plasma fresco concentrado e plaquetas transfundidos são sustentadas por evidências baixa²⁸ e muito baixa²⁰, com a redução no volume de plasma fresco congelado sendo estatisticamente significativo somente na população pediátrica em ambos os estudos.

Evidências de nível moderado^{21,23} e baixo^{19,24,29} sustentam reduções na mortalidade e reoperações por sangramento quando o AT é administrado em pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca, independentemente da via de administração ou do uso de CEC. O uso do AT não exerce influência sobre o risco de eventos tromboembólicos (infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico ou embolia pulmonar) nem sobre o risco de injúria renal aguda conforme evidências de nível moderado^{21,23} e baixo^{24,29} alegam.

Não obstante, o risco de convulsões é de 3 a 6 vezes maior quando o AT é administrado em pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca de acordo com

evidências de nível moderado²¹ e baixo^{27,29}. Em comparação, a aprotinina aumentou o risco de infarto do miocárdio e óbito conforme demonstram evidências de nível moderado²⁶ e baixo²⁴.

5.5.1 Diretrizes

As diretrizes europeias⁵⁹ e norte-americanas⁶⁰ recomendam a terapia antifibrinolítica para reduzir as perdas sanguíneas e as transfusões de hemocomponentes como nível de recomendação Classe I Nível A. Esta também fornece duas recomendações Classe IIA, Nível B-R adicionais: o AT reduz o sangramento e o volume total transfundido na cirurgia de revascularização miocárdica sem CEC e a administração tópica de agentes antifibrinolíticos no leito cirúrgico após a término da derivação cardiopulmonar é aceitável para limitar a drenagem torácica e a necessidade de transfusões após cirurgias cardíacas com o uso de CEC. Todas estas recomendações são consistentes com os achados do presente estudo. Entretanto, ambas as diretrizes carecem de recomendações acerca da dosagem do AT.

5.6 CONCLUSÕES

Apesar de ainda haver espaço para condução de ensaios clínicos e revisões sistemáticas de melhor qualidade metodológica, as evidências atuais sustentam que a utilização do AT em cirurgia cardíaca reduz as perdas sanguíneas, o risco de reoperação por sangramento, a necessidade e o volume de hemocomponentes transfundidos. Além disto, ele não aumenta a ocorrência de eventos tromboembólicos, injúria renal aguda ou a mortalidade.

Não obstante todos estes benefícios, o AT aumenta a ocorrência de convulsões ao bloquear competitivamente receptores inibitórios no sistema nervoso central. Contudo, este risco pode ser mitigado por drogas anestésicas que sensibilizam os receptores da glicina e os receptores GABA_A, em particular o isoflurano e em menor grau o propofol. Podendo este ser o enfoque de estudos futuros.

O AT é um medicamento com custo acessível, eficaz e segura na redução de perdas sanguíneas e de transfusões de hemocomponentes em cirurgias cardíacas.

5.7 REFERÊNCIAS

1. JAMA SURGERY. About JAMA Surgery. **JAMA Network**, 2022. Disponível em: <<https://bit.ly/3rUSB7Y>>. Acesso em: 26 Jan 2022.
2. ESTAFANOUS, F. G. Bleeding hearts. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, v. 5, n. 6 Suppl 1, p. 2-3, Dec 1991. Disponível em: <<https://doi.org/dxtj75>>.
3. ROBICH, M. P. et al. Trends in blood utilization in United States cardiac surgical patients. **Transfusion**, v. 55, n. 4, p. 805-14, Apr 2015. Disponível em: <<https://doi.org/hdwt>>.
4. KOCH, C. G. et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. **Crit Care Med**, v. 34, n. 6, p. 1608-16, Jun 2006. Disponível em: <<https://doi.org/bzdc2r>>.
5. KOCH, C. G. et al. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. **Ann Thorac Surg**, v. 81, n. 5, p. 1650-7, May 2006. Disponível em: <<https://doi.org/bzr7sg>>.
6. MURPHY, G. J. et al. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. **Circulation**, v. 116, n. 22, p. 2544-52, 27 Nov 2007. Disponível em: <<https://doi.org/btb5fv>>.
7. JANSSENS, M.; HARTSTEIN, G.; DAVID, J.-L. Reduction in Requirements for Allogeneic Blood Products: Pharmacologic Methods. **Ann Thorac Surg**, v. 62, n. 6, p. 1944-50, Dec 1996. Disponível em: <<https://doi.org/dz8cbs>>.
8. KARSKI, J. M. et al. Prevention of bleeding after cardiopulmonary bypass with high-dose tranexamic acid: Double-blind, randomized clinical trial. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 110, n. 3, p. 835-42, Sep 1995. Disponível em: <<https://doi.org/c7qjnj>>.
9. MATARACI, I. et al. Postoperative revision surgery for bleeding in a tertiary heart center. **Asian Cardiovasc Thorac Ann**, v. 18, n. 3, p. 266-71, Jun 2010. Disponível em: <<https://doi.org/g8c2>>.
10. BERMAN, M. et al. Safety and efficacy of aprotinin and tranexamic acid in pulmonary endarterectomy surgery with hypothermia: review of 200 patients. **Ann Thorac Surg**, v. 90, n. 5, p. 1432-6, Nov 2010. Disponível em: <<https://doi.org/cd43wb>>.
11. RAY, W. A.; STEIN, C. M. The Aprotinin Story — Is BART the Final Chapter? **N Engl J Med**, v. 358, n. 22, p. 2398-400, 29 May 2008. Disponível em: <<https://doi.org/b3nn8g>>.

12. DEHGHANI, E.; TRENFIELD, S. Tranexamic acid in open cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, convulsive seizures, and in-hospital mortality. **Br J Anaesth**, v. 110, n. 2, p. 313-4, Feb 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/g7hb>>.
13. OUZZANI, M. et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Syst Rev**, v. 5, n. 210, Dec 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/gfkdzd>>.
14. SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **British Medical Journal**, v. 358, p. j4008, Sep 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/gfxrks>>.
15. GRADE WORKING GROUP. Grading quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, v. 328, n. 7454, p. 1490, 19 Jun 2004. Disponivel em: <<https://doi.org/bgq3mj>>.
16. ABRISHMI, A.; CHUNG, F.; WONG, J. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 56, n. 3, p. 202-12, Feb 2009. Disponivel em: <<https://doi.org/dc3zz9>>.
17. ADLER MA, S. C. et al. Tranexamic Acid Is Associated With Less Blood Transfusion in Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 25, n. 1, p. 26-35, Feb 2011. Disponivel em: <<https://doi.org/b3d66j>>.
18. CARLESS, P. A. et al. Are antifibrinolytic drugs equivalent in reducing blood loss and transfusion in cardiac surgery? A meta-analysis of randomized head-to-head trials. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 19, n. 5, July 2005. Disponivel em: <<https://doi.org/bvtcsc>>.
19. DAI, Z. et al. The effect of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion on off-pump coronary artery bypass surgery: A systematic review and cumulative meta-analysis. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 44, p. 23-31, Feb 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gcwjpr>>.
20. FARAONI, D. et al. Efficacy of tranexamic acid in paediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 42, p. 751-6, Apr 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/f4c6x5>>.
21. GUO, J. et al. Different dose regimes and administration methods of tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. **BMC Anesthesiology**, v. 19, n. 129, Jul 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hm>>.

22. HABBAB, L. M.; SEMELHAGO, L.; LAMY, A. Topical Use of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. **The Thoracic and Cardiovascular Surgeon**, v. 68, n. 3, p. 212-8, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hp>>.
23. LAUPACIS, A.; FERGUSON, D. Drugs to Minimize Perioperative Blood loss in Cardiac Surgery: Meta-Analyses Using Perioperative Blood Transfusion As the Outcome. **Anesth Analg**, v. 85, p. 1258-67, 1997. Disponivel em: <<https://doi.org/bgqjjn>>.
24. NGAAGE, D. L.; BLAND, J. M. Lessons from aprotinin: is the routine use and inconsistent dosing of tranexamic acid prudent? Meta-analysis of randomised and large matched observational studies. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**, v. 37, n. 6, p. 1375-83, Jun 2010. Disponivel em: <<https://doi.org/dwcs5v>>.
25. SUN, L.; AN, H.; FENG, Y. Intravenous Tranexamic Acid Decreases Blood Transfusion in Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery: A Meta-analysis. **The Heart Surgery Forum**, v. 23, n. 1, Feb 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4mq>>.
26. TAKAGI, H. et al. Aprotinin increases mortality as compared with tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized head-to-head trials. **Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery**, v. 9, n. 1, p. 98-101, Jul 2009. Disponivel em: <<https://doi.org/bbftxd>>.
27. TAKAGI, H.; ANDO, T.; UMEMOTO, T. Seizures associated with tranexamic acid for cardiac surgery: a meta-analysis of randomized and non-randomized studies. **The Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 58, n. 4, p. 633-41, aUG 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f4mr>>.
28. YAO, Y.-T.; HE, L.-X.; TAN, J.-C. The effect of tranexamic acid on the values of activated clotting time in patients undergoing cardiac surgery: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 67, Dec 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4n4>>.
29. ZHANG, Y. et al. The safety and efficiency of intravenous administration of tranexamic acid in coronary artery bypass grafting (CABG): a meta-analysis of 28 randomized controlled trials. **BMC Anesthesiology**, v. 19, n. 104, Jun 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4pn>>.
30. DERZON, J. H. et al. Reducing red blood cell transfusion in orthopedic and cardiac surgeries with Antifibrinolytics: A laboratory medicine best practice systematic review and meta-analysis. **Clinical Biochemistry**, v. 71, p. 1-13, 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4gz>>.
31. FREMES, S. E. et al. Metaanalysis of Prophylactic Drug Treatment in the Prevention of Postoperative Bleeding. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 58, n. 6, p. 1580-8, Dec 1994. Disponivel em: <<https://doi.org/dvpqzz>>.

32. LEVI, M. et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. **The Lancet**, v. 354, p. 1940-7, Dec 1999. Disponivel em: <<https://doi.org/btds3g>>.
33. KHAIR, S. et al. Exclusion criteria and adverse events in perioperative trials of tranexamic acid in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 66, n. 10, p. 1240-50, Oct 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4jm>>.
34. MURPHY, G. J. et al. A randomized trial of tranexamic acid in combination with cell salvage plus a meta-analysis of randomized trials evaluating tranexamic acid in off-pump coronary artery bypass grafting. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 132, n. 3, p. 475-80, Sep 2006. Disponivel em: <<https://doi.org/dzhs2v>>.
35. HUTTON, B. et al. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies. **British Medical Journal**, v. 345, p. e5798, Sep 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/gb3sc8>>.
36. PRISMA. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **Annals of Internal Medicine**, v. 151, n. 4, p. 264-9, 18 Aug 2009. Disponivel em: <<https://doi.org/bpq5>>.
37. HABBAB, L. M.; SEMELHAGO, L.; LAMY, A. Topical Use of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. **The Thoracic and Cardiovascular Surgeon**, v. 68, n. 3, p. 212-8, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hp>>.
38. BARIC, D. et al. Topical use of antifibrinolytic agents reduces postoperative bleeding: a double-blind, prospective, randomized study. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 31, n. 3, p. 366-71, Mar 2007. Disponivel em: <<https://doi.org/df9bs4>>.
39. YASIM, A.; RAMAZAN, A.; ATAHAN, E. Effects of topical applications of aprotinin and tranexamic acid on blood loss after open heart surgery. **The Anatolian Journal of Cardiology**, v. 5, n. 1, p. 34-40, 2005. Disponivel em: <<https://bit.ly/3bDEjB2>>.
40. ISETTA, C. et al. **Antifibrinolytic Treatment and Homologous Transfusion in Cardiac Surgery**. European Heart Journal. [S.l.]: [s.n.]. 1993. p. 424.
41. BLAUHUT, B. et al. Comparison of the effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss and related variables after cardiopulmonary bypass. **Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery**, v. 106, n. 6, p. 1083-91, Dec 1994. Disponivel em: <<https://doi.org/grpc>>.
42. CORBEAU, J. et al. Comparative effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss in cardiac surgery. **Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation**, v. 14, n. 2, p. 154-61, 1995.

43. PENTA DE PEPPO, A. et al. Intraoperative antifibrinolysis and blood-saving techniques in cardiac surgery. Prospective trial of 3 antifibrinolytic drugs. **Texas Heart Institute Journal**, v. 22, n. 3, p. 231-6, Nov 1995. Disponivel em: <<https://bit.ly/3srYo4U>>.
44. MENICHETTI, A. et al. Changes in coagulation patterns, blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass: aprotinin vs tranexamic acid vs epsilon aminocaproic acid. **J Cardiovasc Surg (Torino)**, v. 37, n. 4, p. 401-7, Aug 1996. Disponivel em: <<https://bit.ly/3ASTxwQ>>.
45. BERNET, F. et al. Reduction of blood loss and transfusion requirements after coronary artery bypass grafting: similar efficacy of tranexamic acid and aprotinin in aspirin-treated patients. **J Card Surg**, v. 14, n. 2, p. 92-7, Mar 1999. Disponivel em: <<https://doi.org/fmkpdz>>.
46. CASATI, V. et al. Hemostatic effects of aprotinin, tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid in primary cardiac surgery. **Ann Thorac Surg**, v. 68, n. 6, p. 2252-6, Dec 1999. Disponivel em: <<https://doi.org/ckp467>>.
47. WONG, B. I. et al. Aprotinin and tranexamic acid for high transfusion risk cardiac surgery. **Ann Thorac Surg**, v. 69, n. 3, p. 808-16, 1 Mar 2000. Disponivel em: <<https://doi.org/bbgrn3>>.
48. DE BONIS, M. et al. Topical use of tranexamic acid in coronary artery bypass operations: a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled study. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 119, n. 3, p. 575-80, Mar 2000. Disponivel em: <<https://doi.org/cg8qg5>>.
49. BAYER HEALTHCARE. **Bayer Temporarily Suspends Global Trasylol® Marketing**. Leverkusen, Germany. 2007.
50. FDA News. **U.S. Food and Drug Administration**, 2008. Disponivel em: <<https://bit.ly/3tT8aQv>>. Acesso em: 28 nov. 2021.
51. KALAVROUZIOTIS, D. et al. High-Dose Tranexamic Acid Is an Independent Predictor of Early Seizure After Cardiopulmonary Bypass. **Ann Thorac Surg**, v. 93, n. 1, p. 148-54, Jan 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/bzmv2v>>.
52. CUMMINGS, P. The Relative Merits of Risk Ratios and Odds Ratios. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 163, n. 5, p. 438-45, 4 May 2009. Disponivel em: <<https://doi.org/ctjkr>>.
53. CASATI, V. et al. Tranexamic acid compared with high-dose aprotinin in primary elective heart operations: Effects on perioperative bleeding and allogeneic transfusions. **J Thorac Cardiovasc**, v. 120, n. 3, p. 520-7, 1 Sep 2000. Disponivel em: <<https://doi.org/brgwp>>.

54. FERGUSSON, D. A. et al. A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery. **N Engl J Med**, v. 358, n. 22, p. 2319-31, 14 May 2008. Disponivel em: <<https://doi.org/bbq86k>>.
55. REID, R. W. et al. The efficacy of tranexamic acid versus placebo in decreasing blood loss in pediatric patients undergoing repeat cardiac surgery. **Anesth Analg**, v. 84, n. 5, p. 990-6, May 1997. Disponivel em: <<https://doi.org/fhn6nd>>.
56. NUTTALL, G. A. et al. Comparison of blood-conservation strategies in cardiac surgery patients at high risk for bleeding. **Anesthesiology**, v. 92, n. 3, p. 674-82, Mar 2000. Disponivel em: <<https://doi.org/ds3m7c>>.
57. DIPROSE, P. et al. Reducing allogeneic transfusion in cardiac surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial of antifibrinolytic therapies used in addition to intra-operative cell salvage. **Br J Anaesth**, v. 94, n. 3, p. 271-8, Mar 2005. Disponivel em: <<https://doi.org/dwbx64>>.
58. LATER, A. F. L. et al. Tranexamic acid and aprotinin in low- and intermediate-risk cardiac surgery: a non-sponsored, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 36, n. 2, p. 322-9, Aug 2009. Disponivel em: <<https://doi.org/bjqdxk>>.
59. PAGANO, D. et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 53, n. 1, p. 79-111, 1 Jan 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gcpqfk>>.
60. TIBI, P. et al. STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the Clinical Practice Guidelines on Patient Blood Management. **Ann Thorac Surg**, v. 112, n. 3, p. 981-1004, Sep 2021. Disponivel em: <<https://doi.org/g8bx>>.

5.8 MATERIAL SUPLEMENTAR I – REVISÃO DE ESCOPO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AO	Classificação de Fraturas AO de Müller (<i>Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen</i>)
APTT	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
ASD	Deformidade Vertebral no Adulto (<i>Adult Spinal Deformity</i>)
ATJ	Artroplastia Total de Joelho
ATQ	Artroplastia Total de Quadril
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CS	Cesárea (<i>Cesarean Section</i>)
DVT	Trombose Venosa Profunda (<i>Deep Vein Thrombosis</i>)
EACA	Ácido ϵ -Aminocapróico (<i>ϵ-Aminocaproic Acid</i>)
EP	Embolia Pulmonar
FESS	Cirurgia Endoscópica Funcional dos Seios da Face (<i>Functional Endoscopic Sinus Surgery</i>)
GOS	Escala de Coma de Glasgow (<i>Glasgow Scale</i>)
Hb	Hemoglobina
Hct	Hematócrito
HD	Dose Alta (<i>High Dosage</i>)
HE	Expansão de Hematoma (<i>Hematoma Expansion</i>)
HES	Hidroxietil Amido (<i>Hydroxietil Starch</i>)
HM	Miomectomia Histeroscópica (<i>Hysteroscopic Myomectomy</i>)
HMB	Hipermenorreia (<i>Heavy menstrual bleeding</i>)
HPP	Hemorragia Pós-Parto
HSS	<i>Hospital for Special Surgery Score</i>
HTO	Osteotomia Tibial Alta (<i>High Tibial Osteotomy</i>)
HV	Volume de Hematoma
IA	Intra-articular
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IBL	Perda Sanguínea Intraoperatória (<i>Intraoperative Blood Loss</i>)

ICH	Hemorragia Intracraniana
IKDC	<i>International Knee Documentation Committee score</i>
IM	Intramuscular
IOB	Perda Sanguínea Intraoperatória (<i>Intraoperative Blood Loss</i>)
ITF	Fratura Intertrocantérica (<i>Intertrochanteric fracture</i>)
IUCD	Dispositivo Intrauterino (<i>Intra-Uterine Contraceptive Device</i>)
IVT	Trombose Venosa Intramuscular (<i>Intramuscular Venous Thrombosis</i>)
IVT	Trombose Venosa Intramuscular (<i>Intramuscular Venous Thrombosis</i>)
LM	Miomectomia Laparoscópica (<i>Laparoscopic Myomectomy</i>)
LoS	Tempo de Permanência (<i>Length of Stay</i>)
MAIS	<i>Melasma Area and Severity Index</i>
MI	Infarto do Miocárdio (<i>Myocardial Infarction</i>)
MT	Transfusão Maciça (<i>Massive Transfusion</i>)
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
OAC	Anticoagulante Oral (<i>Oral Anticoagulants</i>)
OBS	Observação
OCP	Contraceptivo Oral Combinado
PAO	Osteotomia Periacetabular (<i>Periacetabular Osteotomy</i>)
PBL	Perda Sanguínea Pós-operatória (<i>Postoperative Blood Loss</i>)
PE	Embolia Pulmonar (<i>Pulmonary Embolism</i>)
POD	Dia Pós-Operatório (<i>Post-Operative Day</i>)
PROM	Medidas de Resultados Relatados pelo Paciente (<i>Patient-Reported Outcome Measures</i>)
PT	Tempo de Protrombina
PTT	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
RBC	Hemácias (<i>Red Blood Cells</i>)
RCT	Ensaio Clínico Randomizado (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
ROM	Amplitude de Movimento Articular (<i>Range of Motion</i>)
RS	Revisão Sistemática
RTSA	Artroplastia Reversa de Ombro (<i>Reverse Total Shoulder Arthroplasty</i>)
TBL	Perda Sanguínea Total (<i>Total Blood Loss</i>)
TCE	Trauma Crânio Encefálico
TDS	três vezes ao dia (<i>ter die sumendus</i>)
TEV	Tromboembolismo Venoso

THA	Artroplastia Total de Quadril (<i>Total Hip Arthroplasty</i>)
TKA	Artroplastia Total de Joelho (<i>Total Knee Arthroplasty</i>)
TSA	Artroplastia Total de Ombro (<i>Total Shoulder Arthroplasty</i>)
TVP	Tromboembolismo Pulmonar
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VTE	Evento Tromboembólico (<i>Venous Thromboembolic Event</i>)
WOMAC	<i>Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index</i>

Tabela Suplementar 1 – Aplicações cirúrgicas do ácido tranexâmico, principais características das revisões sistemáticas.

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
abrishami2009 ¹	Pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com CEC	AT (doses variáveis) e placebo	perda de sangue; requisitos de transfusão	8	Cardiologia
adlerma2011 ²	Pacientes submetidos a cirurgia de enxerto de bypass da artéria coronária fora da bomba	AT (regime e dose de tratamento heterogêneos), controle	Perda de sangue pós-operatória de 24 horas, frequência de transfusão de hemocomponente alogênico pós-operatório, complicações tromboembólicas (IAM, AVC, EP)	8	Cardiologia
alajmi2017 ³	Pacientes submetidos a cirurgia corretiva de escoliose	AT (dose variável, via intravenosa); placebo ou controle	Determinar a eficácia do AT na redução da perda de sangue e transfusão de sangue na cirurgia de escoliose idiopática	7	Ortopedia
alshryda2011 ⁴	Pacientes adultos que se submeteram a substituição total de joelho primária.	AT (dose variável, via endovenosa, oral e tópica), placebo	Primário: proporção de pacientes que eram transfundidos com sangue alogênico, sangue autólogo ou ambos. Secundário: número de unidades transfundidas; quantidade de perda de sangue perioperatória; comprimento de internação hospitalar, medida do resultado funcional do joelho; medidas gerais de resultados de qualidade de vida; complicações como morte, IAM não fatal, AVC, TVP, EP, qualquer trombose, insuficiência renal e reoperação devido a sangramento	19	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
alshryda2014 ⁵	Pacientes que foram submetidos a substituições articulares primárias, independentemente do tamanho ou tipo da prótese utilizada	AT (dose variável, tópico), placebo, outro antifibrinolítico ou outra via administração AT	Primário: proporção de pacientes que receberam transfusão com sangue. Secundário: unidade de sangue transfundidas; cálculo da quantidade de sangue perdida no perioperatório; LoS; medidas de resultados funcionais; qualidade de vida geral usando medidas de resultado e com complicações como morte; infarto do miocárdio não fatal; derrame; TVP; EP; qualquer trombose; falha renal; reoperação devido a sangramento	14	Ortopedia
amer2017 ⁶	Pacientes submetidos à cirurgia para reparo de fraturas	Administração intravenosa de ácido TA com dosagem variada.	Desfecho primário: -Número de pacientes que receberam transfusão e perda total de sangue perioperatória.	7	Ortopedia
badeaux2014 ⁷	Pacientes submetidos a cirurgia de coluna	AT (IV, doses variáveis) e controle	perda de sangue intraoperatória; perda de sangue perioperatória	12	Neurologia
bai2019 ⁸	Pacientes adultos, acima de 18 anos	Grupo controle é placebo ou solução salina, grupo experimental é AT- doses variadas.	TBL, IBL, PBL, declínio de hemoglobina de 24 h pós-operatório, taxa de transfusão e eventos tromboembólicos	9	Ortopedia
baskaran2018 ⁹	Participantes submetidos à cirurgia de fratura de quadril.	Ácido TA intravenoso x placebo ou nenhum tratamento	Perda de sangue, recebimento de transfusão alogênica, número de transfusões de sangue por paciente, número de pacientes com evento de TEV.	8	Ortopedia
belk2020 ¹⁰	Pacientes de procedimentos artroscópicos do joelho, quadril e ombro	AT (dose variável, intravenoso), sem AT	Primário: sangramento pós-operatório, grau de hemartrose. Secundários: amplitude de movimento em 4 semanas, pontuações de dor e pontuações IKDC subjetivo	5	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
box2018 ¹¹	Pacientes submetidos a TSA anatômica ou reversa	Administração de AT tópico ou intravenoso	Perda de sangue, necessidade de transfusão, saída de dreno, alteração pós-operatória na hemoglobina ou hematócrito, ou ambos, e taxa de complicações	6	Ortopedia
carless2005 ¹²	Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca	AT vs. Aprotinina; EACA vs. Aprotinina; Dose variável; Via IV; Comparação de: (1) AT/EACA/placebo; (2) AT/aprotinina/controle; (3) AT/aprotinina; (4) HD APR vs. EACA vs. Placebo (n = 25)	O número de pacientes expostos a transfusão de glóbulos vermelhos alogênicos, e / ou as quantidades de RBC alogênico transfundido (expressa em unidades), perda de sangue (ml), as taxas de reoperação para sangramento (reexploração), infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, trombose e mortalidade	20	Cardiologia
chan2013 ¹³	Pacientes de tonsilectomia no pré-operatório, perioperatório ou pós-operatório.	AT versus placebo ou controle. Doses variáveis.	Perda total de sangue (intraoperatória e pós-operatória), número de pacientes com hemorragia pós-operatória, gravidade e duração da hemorragia, número de pacientes necessitando intervenções adicionais (médicas ou cirúrgicas ou ambas), impacto hematológico ou de coagulação e efeitos adversos ou colaterais	7	Otorrinolaringologia
chen2016feb ¹⁴	Pacientes submetidos a artroplastia total de quadril	AT (tópico, 1g; 2g; 3g; 0,5g) e placebo	perda de sangue; perda de drenagem; taxas de transfusão; nível de hemoglobina; risco de trombose venosa profunda; tempo de internação;	9	Ortopedia
chen2016nov ¹⁵	Pacientes submetidos à artroplastia total do joelho	Dose variável de AT, intravenoso, placebo	Perda oculta de sangue	7	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
chen2017 ¹⁶	Pacientes submetidos a artroplastia total de joelho	AT (IV, doses variáveis) e AT (tópico, doses variáveis)	perda total de sangue; necessidade de transfusão; diminuição da hemoglobina; Ocorrência de TVP	12	Ortopedia
chen2019 ¹⁷	Pacientes submetidos a ATJ ou ATQ.	AT oral para TKA ou THA; Comparador: IV AT para TKA ou THA;	-Queda de hemoglobina, taxa de transfusão, perda total de sangue, perda total de hemoglobina, drenagem, tempo de internação hospitalar, incidência de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP)	7	Ortopedia
cheriyan2015 ¹⁸	Pacientes submetidos a cirurgia de coluna	AT (IV, doses variáveis) e placebo	perda de sangue; Transfusões de sangue	11	Neurologia
cid2005 ¹⁹	Pacientes submetidos à artroplastia total do joelho	Dose variável de AT, intravenoso, placebo	Transfusão alogênica de hemácias, número de transfusões.	9	Ortopedia
dai2018aug ²⁰	Pacientes submetidos a artroplastia total de joelho	AT (tópico, doses variáveis) e AT (IV, doses variáveis)	taxa de transfusão; perda total de sangue; saída total do dreno; queda máxima de hemoglobina; tempo de permanência; complicações tromboembólicas	15	Ortopedia
dai2018feb ²¹	Pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio sem CEC (OPCAB)	Doses variadas de ácido TA, sem especificação de aplicação.	Perda de sangue pós-operatória em 24h, transfusão alogênica pós-operatória, reoperação por sangramento maciço, mortalidade pós-operatória e complicações trombóticas pós-operatórias.	15	Cardiologia
derzon2019 ²²	Pacientes adultos ortopédicos e cirúrgicos cardíacos	Aprotinina, AT e EACA em diferentes modos de administração (intravenoso, intra-articular e tópico)	Número de pacientes transfundidos e/ou número de RBC unidades transfundidas	72	-

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
devasconcelos2017 ²³	Pacientes anticoagulados submetidos a pequenas cirurgias orais	AT (dose variável, tópico), soluções placebo, outros agentes hemostáticos tópicos	Primário: risco de sangramento na primeira semana pós-operatória. Secundário: eventos tromboembólicos (IAM, AVC, embolia sistêmica, trombose de válvula cardíaca mecânica, trombose da câmara cardíaca, TVP, embolia pulmonar)	5	Buco-maxilo
du2018 ²⁴	Pacientes submetidos a cirurgia de fusão espinal lombar	AT (IV, doses variáveis) e controle	perda de sangue intraoperatória; ralo; hemoglobina; hematócrito; duração da hospitalização	6	Neurologia
elgafy2010 ²⁵	Pacientes submetidos à cirurgia de espinha	Dose variável; Via IV e tópica; Comparação placebo. OBS: AT foi avaliado em 2 dos ensaios incluídos.	Definição de hemorragia significativa; Incidência e significância de hemorragia e transfusões; avaliar transfusão, perda de sangue, complicações de método ou redução de hemorragia.	18	Ortopedia
engelen2018 ²⁶	Pacientes em uso contínuo de anticoagulantes orais submetidos a cirurgias orais de pequeno porte ou extrações dentárias	AT (enxaguatório bucal, IV e comprimidos, doses variáveis) e placebo ou medidas hemostáticas alternativas	episódios de sangramento que requerem intervenção	4	Odontologia
eustache2019 ²⁷	Crianças submetidas a cirurgia de craniossinostose	Dose variável de AT, qualquer via de administração, placebo ou nada	Perda de sangue, taxa de transfusão de sangue, tempo de estadia no hospital, efeitos adversos.	13	Neurologia
faraoni2012 ²⁸	Pacientes pediátricos submetidos a cirurgia cardíaca	AT (dose variável, endovenoso), placebo	Primário: perda de sangue, necessidade de transfusão. Secundário: trombose, insuficiência renal, morbidade, mortalidade, coagulação, fibrinólise	8	Cardiologia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
farrow2016 ²⁹	Pacientes submetidos a cirurgia de fratura de quadril	AT (dose variável, intravenoso), placebo	Primário: frequência de transfusão de sangue pós-operatória. Secundário: hemoglobina pós-operatória, perda de sangue perioperatória, frequência de eventos tromboembólicos, tempo de internação e complicações dentro dos 90 dias iniciais de pós-operatório	7	Ortopedia
fatima2021 ³⁰	Pacientes submetidos a cirurgia de deformidade espinhal	AT (dose variável, tópico versus intravenoso), placebo	Perda de sangue pós-operatória; nível hemoglobina pós-operatória; tempo operatório; taxa de transfusão pós-operatória; duração da internação hospitalar	8	Neurologia
fillin-gham2018may ³¹	Pacientes submetidos à revisão de ATJ e ATJ bilateral simultânea ou estagiada.	Aplicação de AT intravenoso ou oral comparado ao placebo. Doses variadas.	Risco de perda sanguínea e de transfusão.	67	Ortopedia
fillin-gham2018oct ³²	Pacientes submetidos a artroplastia total de joelho ou a artroplastia total do quadril	AT (tópico, IV, oral, IV/tópico combinado ou IV/oral combinado, doses variáveis) e placebo	risco de evento tromboembólico arterial e evento tromboembólico venoso	79	Ortopedia
franchini2018jan ³³	Pacientes submetidos a artroplastia total de joelho ou do quadril	AT (IV, doses variáveis) e controle	risco de perda de sangue; necessidade de transfusão de sangue alogênico; risco de tromboembolismo venoso	73	Ortopedia
franchini2018jul ³⁴	Mulheres que receberam AT intravenoso para prevenção de sangramento após cesarianas e controles que receberam placebo.	Ácido TA intravenoso em comparação com placebo.	Avaliação da ação do ácido TA na redução da hemorragia pós-parto.	18	Obstetrícia
fremes1994 ³⁵	Pacientes submetidos à cirurgia	Comparação placebo; Dose variável; Via IV	Transfusão, frequência de transfusão, perda de sangue	33	Cardiologia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
fu2013 ³⁶	Pacientes submetidos à artroplastia total do joelho	Dose variável de AT, intravenoso, placebo ou nada	Primário: perda de sangue no intraoperatório, perda de sangue no pós-operatório, perda total de sangue. Secundário: proporção de pacientes que precisaram de transfusão de sangue, quantidade de sangue transfundido, complicações como TVP/TEP/etc.	22	Ortopedia
fu2016 ³⁷	Pacientes preparados para artroplastia total do joelho	AT (tópico, doses variáveis) e AT (IV, doses variáveis)	Necessidade de transfusão; perda total de sangue; perda de sangue na drenagem	14	Ortopedia
fusca2019 ³⁸	Mulheres em idade reprodutiva submetidas à miomectomia para remoção de mioma sintomático	AT (dose variável, intravenoso ou oral), ocitocina e Placebo ou nada	Perda de sangue perioperatória, necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos.	4	Ginecologia
gandhi2013 ³⁹	Pacientes submetidos a artroplastia total de joelho ou a artroplastia total do quadril	AT (IV, IA ou tópico, doses variáveis) e placebo ou não tratamento	perda total de sangue; número de pacientes recebendo transfusões de sangue alogênico; incidência de complicações tromboembólicas	33	Ortopedia
gao2016 ⁴⁰	Pacientes após artroplastia total do joelho	AT (dose variável, intravenoso), selante de fibrina tópico	Perda de sangue; nível de hemoglobina; transfusão de sangue; tempo de internação; custo; complicações (incluindo TVP/EP, infecção superficial, febre e hematoma)	5	Ortopedia
gausden2017 ⁴¹	Pacientes submetidos a cirurgia de trauma ortopédico	AT (dose variável, via IV, tópico), placebo ou padrão de atendimento	Primário: incidência de transfusão de sangue. Secundário: perda de sangue perioperatória, incidência de eventos tromboembólicos sintomáticos.	12	Ortopedia
georgiev2018 ⁴²	Pacientes submetidos a artroplastia total de joelho ou a artroplastia total do quadril	AT (IV, doses variáveis) e AT (tópico, doses variáveis)	sangramento peri e pós-operatório; taxas de transfusão de sangue; risco de infecção	63	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
gill2006 ⁴³	Pacientes submetidos à artroplastia total de quadril	Dose variável; Via IV; Comparação; AT/placebo; AT/aprotinina e aprotinina versus placebo	Perda de sangue intraoperatória; perda total de sangue; proporção que recebeu transfusão alogênica; proporção de pacientes com DVT/PE	13	Ortopedia
gong2019 ⁴⁴	Pacientes adultos maiores de 18 anos com doença lombar degenerativa (estenose lombar, espondilolistese lombar e instabilidade lombar) com necessidade de fusão ou que necessitam de cirurgia para fusão intersomática posterior lombar	AT foi recebido por injeção intravenosa (doses variáveis) em comparação com placebo.	Perda sanguínea total, perda sanguínea estimada intraoperatória, drenagem pós-operatória, taxas de transfusão, incidência de TVP e incidência de EP	7	Ortopedia
quo2018 ⁴⁵	Pacientes que receberam ATJ primária.	Doses variadas, utilização do ácido TA (sem especificação de modo de aplicação) em comparação com placebo ou em combinação com outros medicamentos.	Desfechos primários: -Perda total de sangue, queda de hemoglobina, hematócrito, saída de drenagem e taxa de transfusão. Desfechos secundários: -Complicações tromboembólicas (incluindo trombose venosa profunda [TVP] e embolia pulmonar [EP])	5	Ortopedia
quo2019 ⁴⁶	Pacientes adultos submetidos a cirurgias cardíacas eletivas	AT (dose variável, via variável), placebo	Primários: taxa de transfusão (proporção de pacientes submetidos a transfusão durante internação hospitalar) e volume de transfusão. Secundário: onde houve perda de sangue pós-operatória, reoperação, taxa de mortalidade durante internação hospitalar, complicações do pós-operatório (convulsão, AVC, IAM, EP, disfunção renal)	49	Cardiologia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
gurusamy2009 ⁴⁷	Pacientes submetidos à ressecção de fígado	Dose de AT 250mg quatro vezes ao dia durante 3 dias começando imediatamente antes da operação (primeira dose = 500mg; Via IV; Comparação com grupo controle	Primários: mortalidade pré-operatória; sobrevivência; morbidade perioperatória; insuficiência hepática; requisitos de transfusão. Secundários: duração da cirurgia; permanência do hospital; permanência em UTI; perda de sangue; marcadores de função hepática; marcadores de lesão hepática	6	Cirurgia Geral
gurusamy2011 ⁴⁸	Pacientes submetidos à transplante de fígado	Dose variável; Via IV; Comparação do AT com aprotinina e AT/controle	Primários: mortalidade 60 dias após a operação; novo transplante; eventos adversos; qualidade de vida. Secundário: perda de sangue; permanência no hospital	33	Cirurgia Geral
habbab2019 ⁴⁹	Pacientes submetidos a cirurgia cardíaca	AT (dose variável, tópico), placebo	Primário: drenagem de tubos torácicos medidos durante as primeiras 24hrs após a cirurgia. Secundário: incidência de requisitos de transfusão após a cirurgia e as evidências de qualquer aumento nas taxas de complicações	7	Cardiologia
haj-younes2020 ⁵⁰	Pacientes humanos maiores de 18 anos tratados cirurgicamente para fraturas de quadril / proximal do fêmur (AO tipos 31- A e 31- B)	Ácido TA intravenoso perioperatório (em qualquer dosagem ou formulação) com um placebo ou nenhum ácido TA.	Desfecho primário: -Proporção de pacientes que requerem transfusão de sangue. Desfechos secundários: -Perda de sangue, mortalidade e complicações, como trombose venosa profunda, embolia pulmonar, síndrome coronariana aguda, eventos cerebrovasculares ou complicações da ferida.		Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
han2018dec ⁵¹	Pacientes submetidos a artroplastia total de joelho ou a artroplastia total do quadril	AT (oral, 1950 mg/kg; 40 mg/kg; 1950mg; 25 mg/kg (máximo 2g); 4000mg; 2000mg; 1950mg) e AT (IV, 1000mg; 20 mg/kg; 15 mg/kg (máximo 1,2g); 10 mg/kg for 12h; 20 mg/kg; 1000mg)	Queda de hemoglobina; perda total de hemoglobina; perda total de sangue; taxa de transfusão; Taxa de TVP; tempo de internação.	9	Ortopedia
han2018sep ⁵²	Pacientes com osteoartrite em estágio terminal submetidos a TKA	AT (dose variável, tópico ou intravenoso), grampo de dreno sozinho	Primários: perda de sangue na drenagem, perda total de sangue, taxa de transfusão e declínio da hemoglobina. Secundário: complicações pós-operatórias, KSS, WOMAC	5	Ortopedia
hariharan2019 ⁵³	Pacientes adultos (maior/igual 18 anos)	Comparação de AT com placebo (se RCT) ou grupo de controle (se OBS) para avaliar a segurança e eficácia do AT em cirurgia ASD.	Perda total de sangue, perda de sangue intraoperatória, perda de sangue pós-operatória, necessidade e quantidade de transfusão de sangue, níveis de hemoglobina, níveis de hematócrito, níveis de plaquetas, tempo de protrombina (PT) e / ou tempo parcial de tromboplastina (PTT)	7	Ortopedia
hartland2020 ⁵⁴	Pacientes humanos de qualquer idade submetidos a qualquer tipo de cirurgia na cintura escapular. Isso incluirá técnicas abertas e artroscópicas.	Uso intraoperatório de AT, incluindo todos os métodos individuais de entrega, tempo e dose de AT. O comparador pode incluir qualquer forma de placebo ou nenhum tratamento.	Desfecho primário Perda total de sangue (ml). Desfechos secundários: Medidas de desfecho relatadas pelo paciente (PROMs), eventos adversos e número de transfusões de sangue necessárias.	-	Ortopedia
hartland2021 ⁵⁵	Pacientes submetidos a todos os tipos de cirurgia de ombro, incluindo procedimentos abertos e artroscópicos	AT (vias variáveis, doses variáveis) e placebo	perda total de sangue; Redução de hemoglobina	7	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
he2015 ⁵⁶	Pacientes submetidos a artroplastia total bilateral do joelho	AT (dose variável, intravenoso), controle	Primário: perda total de sangue, taxa de transfusão de sangue alogênico, quantidade de sangue alogênico transfundido, redução de hemoglobina ou hematócrito. Secundário: complicações tromboembólicas (TVP e EP)	6	Ortopedia
he2017 ⁵⁷	Pacientes submetidos a artroplastia total do ombro	Dose variável de AT, qualquer via de administração, placebo ou nada	Necessidade de transfusão, perda total de sangue, sangue perdido pela aspiração, queda da hemoglobina	6	Ortopedia
henry2011 ⁵⁸	Pacientes submetidos a cirurgias que necessitaram de transfusão	As intervenções consideradas são os agentes antifibrinolíticos: aprotinina, AT (AT) e ácido aminocaproico (EACA). Dose variável de AT via IV de AT. Comparação AT/controle ou placebo	Primário: proporção de pacientes transfundidos com sangue alogênico; quantidades de sangue transfundido. Secundário: perda de sangue perioperatória; reoperação; mortalidade; complicações pós-operatórias; permanência no hospital	252	Cirurgia Geral
henry2015 ⁵⁹	Mulheres que realizaram cesariana e apresentaram hemorragia pós-parto	Dose variável; Via oral; Comparação com placebo ou não tratamento	Primários: perda de sangue em 24h pós-parto. Secundários: efeitos colaterais; efeitos adversos maternos; efeitos adversos neonatais; alterações de hemoglobina e hematócrito	-	Obstetrícia
heyns2021 ⁶⁰	Pacientes cirúrgicos	AT (IV, 15 mg/kg) e controle	perda cirúrgica de sangue; complicações tromboembólicas venosas; requisitos de transfusão; Dosagem AT	57	-
ho2003 ⁶¹	Pacientes submetidos a cirurgia de substituição total da articulação do joelho e do quadril	AT (IV, entre 10 mg.kg ⁻¹ e 135 mg.kg ⁻¹) e placebo	perda de sangue; necessidade de transfusão; risco de complicações tromboembólicas	11	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
houston2020 ⁶²	Pacientes adultos (idade \geq 18 anos) submetidos a cirurgias de alto risco para transfusão de hemácias (taxa de transfusão basal de \geq 5%), para os quais o uso de AT não é o tratamento padrão.	Doses a aplicações variadas.	Desfechos primários: -Proporção de pacientes transfundidos em pelo menos uma transfusão de hemácias e o número de unidades alogênicas de hemácias transfundidas. Desfechos secundários: -Mortalidade por todas as causas, tempo de internação hospitalar, reoperação devido a hemorragia, infarto do miocárdio (MI), acidente vascular cerebral e convulsão.	69	-
hu2019dec ⁶³	Pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para fraturas traumáticas ortopédicas e não foram limitados a idade, sexo, tipo de fratura e outras condições.	Tratamento com AT sem limitação de tempo, ciclo e dose de administração; o grupo controle foi tratado com solução salina, placebo ou controle em branco.	Perda total de sangue, taxa de transfusão de sangue, incidência de eventos trombóticos, mortalidade pós-operatória e incidência de complicações da ferida	10	Ortopedia
huang2014 ⁶⁴	Pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas	AT (IV, doses variáveis) e controle	perda de sangue; número de transfusões por paciente; risco de transfusão; trombose venosa profunda (TVP)	46	Ortopedia
huang2016 ⁶⁵	Pacientes que realizaram artroplastia total do joelho	AT (IV, 15 mg/100ml solução salina) e controle (100ml solução salina)	volume de perda sanguínea intra e pós-operatória; taxa de transfusão	7	Ortopedia
hui2018 ⁶⁶	Pacientes submetidos a cirurgia de coluna	AT (dose variável, endovenoso), placebo	Perda de sangue intraoperatória, pós-operatória, perioperatória; necessidade de transfusão alogênica (pós-operatória, perioperatória); necessidade de transfusão de recuperação de células; tempo operatório; evento tromboembólico pós-operatório	36	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
hutton2012 ⁶⁷	Pacientes submetidos a cirurgia cardíaca utilizando CEC	Estudos comparando pelo menos dois destes: AT, aprotinina, ácido aminocaproico ou sem tratamento (quaisquer via ou dose)	riscos de morte, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência ou disfunção renal	11	Cardiologia
kagoma2009 ⁶⁸	Pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas	Dose variável; Via IV; Comparação com grupo controle. Outras intervenções: aprotinina; EACA	Perda total de sangue; requerimento para transfusão; complicações de tromboembolismo venoso	29	Ortopedia
kang2019 ⁶⁹	Pacientes em cirurgia sinusal endoscópica durante anestesia geral	AT (dose variável, tópico), placebo	Perda de sangue intraoperatório, pontuação do campo cirúrgico, tempo cirúrgico, pressão arterial intraoperatória, perfis de coagulação pós-operatório, ocorrência de náuseas e vômitos pós-operatórios e acidente trombótico	4	Otorrinolaringologia
karimi2019 ⁷⁰	Pacientes pediátricos (menores de 18) submetidos à cirurgia da coluna - incluindo todas as cirurgias invasivas, exceto cirurgia endoscópica completa.	AT ou EACA foi comparado com um grupo placebo ou controle	Perda de sangue perioperatória, requisitos de transfusão de sangue, taxa de transfusão de sangue ou incidência de trombose venosa profunda	5	Ortopedia
ker2013sep ⁷¹	Pacientes cirúrgicos eletivos ou de emergência	AT (dose variável, endovenoso), placebo ou nenhum	Primário: examinar se o efeito do AT na perda de sangue varia com a extensão de sangramento da cirurgia. Secundário: magnitude da redução percentual de perda de sangue com AT, se o efeito varia por tipo de cirurgia, tempo de administração de AT, qualidade do ensaio e a dosagem.	129	-

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
ker2017 ⁷²	Pacientes cirúrgicos.	Utilização do ácido TA com nenhum AT ou placebo em pacientes cirúrgicos	Desfechos primários: desfechos maternos e fetais relacionados ao peso (ganho de peso na gravidez e peso ao nascer). Desfechos secundários: resultados criticamente importantes na gravidez.	-	-
khair2019 ⁷³	Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.	Ácido TA administrado de forma sistêmica no perioperatório	Desfecho primário: os critérios de exclusão para cada RCT. Desfecho secundário: a segurança do AT	55	Cardiologia
kim2019 ⁷⁴	Pacientes submetidos à cirurgia endoscópica dos seios da face.	Administração de AT versus controle. Doses variáveis.	Morbidades intraoperatórias, incluindo tempo cirúrgico, sangramento operatório e hipotensão; morbidades pós-operatórias, como náuseas e vômitos; e coagulação	5	Otorrinolaringologia
kirsch2017 ⁷⁵	Pacientes de qualquer idade ou sexo que foram submetidos à artroplastia total do ombro primária ou de revisão (anatômica ou reversa).	Administração de AT como parte de um regime de medicação perioperatória em comparação ao não recebimento de AT. Não houve restrições quanto à dose ou via de administração do AT	Desfecho primário: -Mudança na hemoglobina. Desfecho secundário: -saída do dreno, necessidade de transfusão e complicações	5	Otorrinolaringologia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
kongnyuy2011 ⁷⁶	Mulheres pré-menopausa submetidas à miomectomia	Dose variável de AT; Via IV; Comparações: Vasopressina versus placebo; bupivacaína mais epinefrina versus placebo; Torniquete pericervical versus nenhum tratamento; ocitocina versus placebo; misoprostol versus placebo; dissecação química com mesna versus placebo; morcelação de mioma versus técnica padrão de enucleação (sem tratamento); injeção intravenosa de AT versus placebo; matriz de gelatina-trombina versus placebo ou nenhum tratamento	Redução do sangramento; Duração da cirurgia; Necessidade de transfusão de sangue; Hemoglobina pós-operatória; Hematócrito pós-operatório;	12	Ginecologia
kuo2018sep ⁷⁷	Pacientes submetidos a revisão da artroplastia total do joelho e da artroplastia total do quadril	AT (dose variável, intravenoso), placebo, controle	Taxa de transfusão de sangue; mudança de hemoglobina; unidades médias de hemácias transfundidas; complicações de tromboembolismo venoso	7	Ortopedia
kuo2018feb ⁷⁸	Pacientes que passaram por RCT ou RTSA.	Dose e via de administração de ácido TA variável em pacientes que passaram por RCT ou RTSA em comparação com a não administração de ácido TA nesses procedimentos.	Desfecho primário: - Taxa de transfusão de sangue. Desfechos secundários: - perda total estimada de sangue, alterações na hemoglobina pós-operatória (g/dl), perda de sangue pelo dreno (ml), tempo operatório (minutos), internação hospitalar (dias) e complicações tromboembólicas e gerais.	6	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
laupacis1997 ⁷⁹	Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca	Dose variável; Via IV; Comparação placebo	Primária: proporção; de pacientes que receberam pelo menos uma transfusão de hemácias alogênicas perioperatórias	6	Cardiologia
levi1999 ⁸⁰	Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca	Via endovenosa; Dosagem 3g-10g; Comparação placebo	mortalidade, toracotomia; proporção de pacientes que recebem uma transfusão, de infarto do miocárdio perioperatório	72	Cardiologia
li2013 ⁸¹	Pacientes submetidos a cirurgia da coluna vertebral	AT (dose variável, intravenoso), placebo	Diferença média de perda de sangue e transfusões de sangue, taxas de risco de transfusão e taxa de trombose venosa profunda	6	Ortopedia
li2016jan ⁸²	Pacientes submetidos à cirurgia na coluna	Dose variável; Via IV; Comparação placebo	perda de sangue intra e pós-operatória; perda total de sangue; requisitos de transfusão; taxa de transfusão; incidência de trombose venosa profunda	17	Ortopedia
li2016sep ⁸³	Pacientes submetidos a artroplastia total de joelho	AT (tópico; 3g; 2g; 100mg) e AT (IV, 1,5g; 3g; 2g; 1g; 15 mg/kg)	requisitos de transfusão; perda total de sangue; declínio da hemoglobina; trombose venosa profunda	7	Ortopedia
li2017oct ⁸⁴	Pacientes submetidos a artroplastia total de joelho primária e artroplastia total de quadril	AT (dose variável, oral e endovenoso), placebo ou nada	Necessidade de transfusão, queda de hemoglobina, drenar perda de sangue, tempo de internação e complicações pós-operatórias	5	Ortopedia
li2017feb ⁸⁵	Pacientes submetidos a artroplastia total primária de joelho e a artroplastia de quadril	AT (IV e tópico combinado, doses variáveis) e aplicação única de AT (IV, doses variáveis)	perda total de sangue; taxa de transfusão; declínio da hemoglobina; tempo de permanência	6	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
li2020 ⁸⁶	Pacientes submetidos a artroplastia total primária de joelho	AT (IV, doses variáveis) e AT (IA, doses variáveis)	Perda total de sangue; saída do dreno; perda de sangue oculta; queda de hemoglobina; taxa de transfusão de sangue; complicações perioperatórias; tempo de internação; hora do torniquete	34	Ortopedia
liao2018 ⁸⁷	Pacientes adultos com OA preparados para ATJ primária.	AT mais dreno-grampo versus AT apenas, dreno-grampo sozinho ou controle	Necessidade de transfusão, perda sanguínea total, perda de sangue na drenagem e a diminuição da hemoglobina.	7	Ortopedia
lin2016dec ⁸⁸	Pacientes submetidos a artroplastia total de joelho	AT (IV e tópico combinado, doses variáveis) e AT tópico e IV sozinhos ou controle	perda total de sangue e necessidade de transfusão; ocorrência de TVP	15	Ortopedia
liu2017may ⁸⁹	Pacientes preparados para artroplastia total de quadril	AT (IV e tópico combinado, doses variáveis) e AT (IV sozinho, doses variáveis)	Perda total de sangue; perda de sangue oculta; taxa de transfusão; queda de hemoglobina; tempo de internação hospitalar e ocorrência de trombose venosa profunda (TVP)	6	Ortopedia
liu2017apr ⁹⁰	Pacientes submetidos a artroplastia total de joelho	AT (IA, doses variáveis) e AT (IV, doses variáveis)	perda de sangue; necessidade de transfusão; complicações tromboembólicas	6	Ortopedia
liu2018 ⁹¹	Pacientes são submetidos a ATJ ou ATQ	Administração de ácido TA e de EACA intravenosos	Desfechos primários: -Perda total de sangue, declínio de hemoglobina e necessidades de transfusão. Desfechos secundários: -tempo de internação hospitalar e complicações pós-operatórias, como a incidência de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP)	4	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
liu2020 ⁹²	Pacientes submetidos a artroplastia total primária do quadril ou joelho	Ácido aminocaproico (dose variável, endovenoso), AT (dose variável, endovenoso)	Perda total de sangue; nível de hemoglobina de descarga; taxa de transfusão de sangue; unidades de transfusão por paciente; tempo de operação; tempo de internação; trombose venosa profunda; readmissão de 30 dias	6	Ortopedia
longo2018 ⁹³	Pacientes submetidos à cirurgia de próstata	Aplicação de AT x controle	Perda de sangue intraoperatória, necessidade de transfusão, níveis de hemoglobina e incidência de tromboembolismo	8	Urologia
lu2018 ⁹⁴	Adultos >18 anos em cirurgia de coluna	AT (dose variável, endovenoso?), ácido aminocaproico, placebo	Primário: perda de sangue operatória, requisitos de transfusão de sangue, taxa de transfusão de sangue, incidência de TVP	11	Ortopedia
lu2019 ⁹⁵	Pacientes submetidos a craniossinostose por abordagem aberta menores de 18 anos	Dose variável de AT, qualquer via de administração, placebo ou nada	Primário: No intraoperatório: volume de transfusão de hemácias, perda de sangue no intraoperatório, transfusão de plasma fresco congelado e cristaloides, débito urinário, tempo de operação. Pós-operatório: volume de transfusão de hemácias, complicações, tempo de estadia na UTI e no hospital.	9	Neurologia
lu2020 ⁹⁶	Pacientes submetidos à artroplastia total de joelho	Vias IV, oral, tópica e combinação; Comparação entre as vias; Doses variáveis;	perda de sangue; Hemoglobina pós-operatória; taxa de VTE	28	Ortopedia
luo2020 ⁹⁷	Pacientes idosos com fratura intertrocanterica submetidos à cirurgia de fixação intramedular	AT (local, 3g) ou AT (IV, 1g/3g, 10 mg/kg) e controle	perda total de sangue; taxa de transfusão; risco de eventos trombóticos	5	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
martin-hirsch1999 ⁹⁸	Pacientes que realizaram tratamento para neoplasia cervical intraepitelial	Dose variável de AT; Via: IV (1g oral por 14 dias) ou AT oral + placebo. Comparações: vasopressina versus placebo; AT versus controle; empacotamento versus sutura hemostática; solução de Monsel.	perda de sangue pós-operatória; hemorragia primária; hemorragia secundária	7	Ginecologia
mcguire2019 ⁹⁹	Pacientes adultos submetidos à rinoplastia eletiva primária.	Uso de AT comparado com placebo	Desfecho primário:-Perda de sangue intraoperatória e edema pós-operatório e equimoses.	5	Plástica
mei2019 ¹⁰⁰	Pacientes com cirurgia ortognática	AT (dose variável, tópico), placebo	Primário: perda de sangue. Secundário: hemoglobina pós-operatória; hematócrito pós-operatório; tempo de operação e quantidade de fluido de irrigação.	6	Otorrinolaringologia
meng2019 ¹⁰¹	Pacientes submetidos a artroplastia total de joelho	Rivaroxabana + AT IA (3g/100ml, 1g/20ml, 1g/50ml) e Rivaroxabana + IV AT (1g, 30 mg/kg) e Rivaroxabana (oral, 10mg)	Diminuição da hemoglobina; perda total de sangue; taxa de transfusão; complicações da ferida; Trombose venosa profunda (TVP)	5	Ortopedia
mi2017apr ¹⁰²	Pacientes submetidos a artroplastia total de joelho	AT (IV e IA combinados, doses variáveis) e AT (IA, doses variáveis)	perda total de sangue; volume de sangue de drenagem; taxa de transfusão; complicações tromboembólicas	5	Ortopedia
mi2017jul ¹⁰³	Pacientes submetidos a artroplastia total de joelho	AT (IA, doses variáveis) e AT (IV, doses variáveis)	volume de sangue de drenagem; perda de sangue oculta; taxa de transfusão e complicações	16	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
mina2018 ¹⁰⁴	Homens maiores de 18 anos submetidos à cirurgia de próstata (transuretral, adenectomia prostática e prostatectomia radical) e que receberam AT antes da cirurgia de próstata como medida preventiva de hemorragia perioperatória.	AT profilático versus nenhuma intervenção ou placebo foram comparados.	Desfecho primário:-Perda de sangue intraoperatória e necessidade de transfusão. Desfecho secundário:-hemoglobina	4	Urologia
moskal2016 ¹⁰⁵	Pacientes submetidos a artroplastia total de quadril primária	AT (dose variável, via endovenosa), placebo	Primário: perda de sangue, proporção de pacientes que receberam transfusões de sangue alogênico, taxas de complicação	3	Ortopedia
moskal2018 ¹⁰⁶	Pacientes submetidos a artroplastia total primária de joelho	AT (IA, doses variáveis) e placebo	Perda de sangue nos drenos de sucção; perda total de sangue; eventos adversos	16	Ortopedia
murphy2006 ¹⁰⁷	Pacientes em cirurgia de revascularização do miocárdio sem CEC	AT (IV, 2g) e placebo	perda de sangue pós-operatória precoce (dentro de 4h); transfusão de hemácias	4	Cardiologia
murphy2016 ¹⁰⁸	Pacientes submetidos à cirurgia plástica e crânio-maxilo-facial	AT (IV, tópico, doses variáveis) e controle	perda de sangue; transfusão de sangue; volumes de saída de drenagem	7	Plástica
ngaage2010 ¹⁰⁹	Pacientes submetidos a cirurgia cardíaca	AT (IV e tópico, 1g-20g) e placebo ou aprotinina	perda de sangue; taxas de reoperação por sangramento; transfusão de concentrado de hemácias; uso de hemoderivados hemostáticos	25	Cardiologia
olsen2016 ¹¹⁰	Pacientes submetidos à cirurgia ortognática	AT (IV bólus, 10 e 20mg/kg) e placebo (IV, solução salina); AT (tópico, 0,05%) e placebo	volume de perda sanguínea intraoperatória (IOB); hemoglobina e hematócrito; tempo operacional	6	Odontologia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
owattanapanich2019 ¹¹¹	Pacientes que tomaram OAC e receberam tratamento com AT local após os procedimentos odontológicos e indivíduos que não tomaram OAC e foram submetidos a procedimentos odontológicos semelhantes.	Aplicação local de ácido TA X Não aplicação local de ácido TA	Características clínicas e laboratoriais dos estudos incluídos e seus participantes, bem como as pontuações da NOS	4	Odontologia
panteli2013 ¹¹²	Pacientes submetidos a ATJ primária	AT (dose variável, tópico) e placebo	Primário: Eficácia do uso tópico de AT em ATJ, revisando a proporção de pacientes que foram transfundidos com sangue alogênico, sangue autólogo ou ambos. Secundário: a quantidade de perda de sangue, para verificar a administração de AT, revisando complicações, como TVP, EP e taxas de readmissão.	7	Ortopedia
perel2013 ¹¹³	Pacientes adultos submetidos a cirurgias de urgência ou emergência.	Dose variável de AT, qualquer via de administração, placebo ou nada	Primários: mortalidade por qualquer causa. Secundários: Infarto agudo do miocárdio, AVC, TVP, TEP, convulsão, insuficiência renal, reoperação, transfusão de sangue, quantidade de sangue transfundido	5	-
ping2019 ¹¹⁴	Pacientes submetidos a cirurgia nasal (rinoplastia, septoplastia e FESS).	Doses variadas de AT comparadas ao placebo ou nada.	Desfecho primário: perda de sangue, qualidade de campo cirúrgico. Desfecho secundário: Edema das pálpebras superior e inferior, Equimoses das pálpebras superior e inferior, tempo de operação.	11	Otorrinolaringologia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
pinzón-florez2015 ¹¹⁵	Pacientes submetidos à artroplastia unilateral primária para substituição do quadril	AT (dose variável, endovenoso), placebo ou nenhum	Perda total de sangue, número de pacientes que recebem transfusões alogênicas e a incidência de TVP	16	Ortopedia
pundir2013 ¹¹⁶	Pacientes submetidos a cirurgia endoscópica sinusal	AT (dose variável, intravenoso ou tópico), placebo ou nada	Primários: Perda de sangue estimada, qualidade do campo cirúrgico e tempo operatório. Secundário: efeitos adversos do medicamento	5	Otorrinolaringologia
qi2019 ¹¹⁷	Pacientes submetidos à cirurgia de quadril após fratura de quadril.	AT intravenoso aplicado no pré ou pós-operatório em comparação com o placebo.	Taxa de transfusão de sangue alogênico, perda total de sangue, perda de sangue pós-operatória, hemoglobina pós-operatória e eventos tromboembólicos.	10	Ortopedia
riaz2019 ¹¹⁸	Pacientes com >18anos com artroplastia total do joelho	AT versus ácido aminocaproico	Perda de sangue, hemoglobina pré e pós-operatória, número de pacientes que necessitavam de transfusão, número de unidades transfundidas, tempo de operatório e torniquete, complicações associadas a antifibrinolíticos	3	Ortopedia
sadigursky2018 ¹¹⁹	Pacientes submetidos à artroplastia total do joelho	Dose variável de AT, qualquer via de administração, placebo ou nada	Perda total de sangue, necessidade de transfusão, complicações (por exemplo, tromboembólicas)	7	Ortopedia
sampaio2019 ¹²⁰	Pacientes de ambos os sexos (≥18 anos) submetidos à cirurgia oncológica, cujo desfecho primário tenha sido a análise de eventos tromboembólicos	Terapia antifibrinolítica intravenosa (incluindo AT) em comparação com grupos ativo e controle.	Desfecho primário: Incidência de eventos tromboembólicos arteriais (p. ex.: trombose arterial, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral). Incidência de eventos tromboembólicos venosos (p. ex.: trombose venosa, embolia pulmonar). Desfechos secundários: Perda de sangue estimada. Necessidade de transfusão de sangue.	5	Oncologia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
samy2020 ¹²¹	Mulheres programadas para serem submetidas à miomectomia aberta, LM ou HM	Misoprostol, ocitocina, vasopressina, AT, epinefrina ou ácido ascórbico: ensaios que compararam essas intervenções com placebo ou intervenções ativas.	Redução da perda de sangue	26	Ginecologia
santander2018 ¹²²	Pacientes adultos com epistaxe espontânea	15ml, AT em gel, gel de glicina	Gravidade da epistaxe, frequência de novo sangramento, duração da hospitalização, segurança	5	Otorrinolaringologia
schouten2009 ¹²³	Crianças submetidas a cirurgia de grande porte	AT ou ácido aminocaproico e aprotinina (doses variáveis)	perda de sangue; transfusão de hemácias;	28	Pediatria
shang2016 ¹²⁴	Pacientes submetidos a artroplastia total primária de joelho e quadril	AT (IV e tópico combinados, doses variáveis) e AT (IV, doses variáveis)	perda de sangue; queda de hemoglobina; requisitos de transfusão; tempo de internação; complicações tromboembólicas	5	Ortopedia
shemshaki2015 ¹²⁵	Pacientes em artroplastia total de joelho	AT (IV e IA, doses variáveis) e controle	perda total de sangue (TBL); taxas de transfusão; eventos tromboembólicos	31	Ortopedia
shin2017 ¹²⁶	Pacientes submetidos à artroplastia total primária de joelho	AT (IV, 10 mg/kg antes de inflar o torniquete + 10 mg/kg depois de 15min) e AT (tópico, 2g em 100ml de solução salina)	necessidade de transfusão de sangue alogênico; incidência de complicações pós-operatórias; volume de perda de sangue pós-operatória; mudança nos níveis de hemoglobina	10	Ortopedia
shrestha2021 ¹²⁷	Pacientes submetidos à cirurgia de escoliose idiopática	Administração intravenosa pré-operatória de alta dose \geq 50 mg/kg bólus de AT e dose de manutenção intraoperatória, placebo ou nada	Perda total de sangue, necessidade de transfusão sanguínea, complicações.	5	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
simonazzi2015 ¹²⁸	Pacientes de parto cesáreo	AT (dose variável, intravenoso), placebo ou nada	Primário: perda de sangue pós-parto. Secundário: incidência de perda de sangue > 500ml, perda de sangue > 1000ml, uso de intervenções médicas adicionais para controlar HPP, eventos tromboembólicos, queda de hemoglobina e hematócrito 24 h após a cesárea, transfusões de sangue durante ou imediatamente após a cesárea, grave morbimortalidade materna (admissão à unidade de terapia intensiva, histerectomia, falência de órgãos) e reações adversas maternas a medicamentos.	9	Obstetrícia
siotou2019 ¹²⁹	Pacientes submetidos à cirurgia craniofacial e ortognática	AT (IV, doses variáveis), aprotinina, ou ácido aminocaproico e controle	perda de sangue; requisitos de transfusão; tempo operatório; tempo de permanência	32	Odontologia
song2013jan ¹³⁰	Crianças submetidas a cirurgia de craniossinostose	Dose variável de AT, intravenoso, placebo	Perda total de sangue, transfusão de concentrado de hemácias	3	Neurologia
song2013may ¹³¹	Pacientes submetidos a cirurgia ortognática	AT (IV, irrigação tecidual 20 mg/kg; 0,05% AT/solução salina; 10 mg/kg) e placebo	perda de sangue intraoperatória; níveis pós-operatórios de hemoglobina e hematócrito.	4	Odontologia
sridharan2017 ¹³²	Pacientes com osteoartrite ou osteonecrose do quadril submetidos a ATQ	AT (doses variáveis, via: tópico, intravenoso), placebo, nada, rotas diferentes AT	Número total de pacientes que necessitam de transfusão de sangue	20	Ortopedia
sridharan2018jan ¹³³	Pacientes submetidos à artroplastia total de joelho	AT (oral, tópico, IV, doses variáveis) e placebo	taxa de transfusão de sangue; incidência de complicações trombóticas	69	Ortopedia

sridha-ran2018mar ¹³⁴	Pacientes submetidos à artroplastia total de quadril	Dose variável; Via IV e tópica; Comparação com placebo. Intervenção: Primária: Comparações diretas de pares com placebo foram realizadas com as seguintes intervenções: intraoperatória e pós-operatória intravenosa; AT, AT pré-operatório, dose intravenosa em bólus de AT no momento da indução da anestesia ou imediatamente antes da cirurgia, AT tanto no pré-operatório e durante a cirurgia, AT tópico, AT nos períodos pré e pós-operatórios e tópicos juntamente com administração intravenosa em bólus de AT. A estimativa combinada de AT intervenções contra o placebo foi de 0,30 [0,23, 0,39] favorecendo o uso de AT. Além disso, AT tópico foi comparado com bólus intravenoso tanto no momento da indução ou logo antes da cirurgia, dois intravenosos doses administradas no intraoperatório e dose intravenosa em bólus no momento da indução ou imediatamente antes da cirurgia e, somente administração tópica. AT intravenoso durante a cirurgia e pós-operatório foi também diretamente em comparação com a administração pré-operatória de AT. tanto no momento da indução ou logo	Risco de transfusão; Risco de trombose; Perda de sangue	25 ensaios randomizados + 4 estudos de coorte	Ortopedia
--	--	---	---	---	-----------

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
		antes da cirurgia, dois intravenosos. doses administradas no intraoperatório e dose intravenosa em bólus no momento da indução ou imediatamente antes da cirurgia e, somente administração tópica. AT intravenoso durante a cirurgia e pós-operatório foi também diretamente em comparação com a administração pré-operatória de AT.			
stortroen2020 ¹³⁵	Pacientes com gravidez de alto risco submetidas à cesariana.	AT administrado durante uma cesariana, independentemente da via e da dose, em comparação com placebo.	Perda total de sangue, níveis de hemoglobina e hematócrito no pré e pós-operatório, a dose, via e tempo de administração de AT, o número de pacientes que requerem agentes uterotônicos adicionais e o número de transfusões.	3	Obstetria
sukeik2010 ¹³⁶	Pacientes adultos submetidos a substituição total do quadril	AT (dose variável, intravenoso), placebo, outro antifibrinolítico ou nenhum	Primário: perda de sangue intraoperatória, pós-operatória e perda total de sangue. Secundário: proporção de pacientes que tiveram transfusão de sangue alogênico, quantidade de unidades de sangue transfundidas por paciente, medidas de resultados funcionais do quadril, qualidade geral de medidas de resultados de vida e complicações	11	Ortopedia
sukeik2020 ¹³⁷	Pacientes com artroplastia total de quadril	AT (IV, 10-45 mg/kg) e controle	complicações da ferida; tratamento com antibióticos; intervenção cirúrgica	25	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
sun2016 ¹³⁸	Pacientes submetidos à artroplastia total primária do quadril	AT IV (1g, 1,5g, 2g, 3g) e AT tópico (2g, 3g)	perda total de sangue; nível de hemoglobina pós-operatória; taxa de transfusão; tempo de permanência; tempo de operação; efeitos adversos	5	Ortopedia
sun2017jun ¹³⁹	Pacientes submetidos a artroplastia total do ombro.	AT intravenoso ou tópico para controle do sangue em comparação com solução salina normal ou nenhuma (grupo controle)	Desfechos primários: -Perda total de sangue, nível de hemoglobina pós-operatória, taxa de transfusão, volume de drenagem. Desfechos secundários:-Duração da cirurgia, tempo de internação hospitalar e efeitos adversos pós-operatórios, como trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (PE).	4	Ortopedia
sun2017oct ¹⁴⁰	Pacientes esqueleticamente maduros, com 18 anos ou mais que receberam tratamento ATQ, independentemente do tipo ou tamanho da prótese implantada.	Administração intravenosa e combinada de AT. Doses variadas	-Perda total de sangue, taxa de transfusão, queda máxima de hemoglobina pós-operatória e incidência de complicações tromboembólicas	5	Ortopedia
sun2020feb ¹⁴¹	Pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC	AT (IV, doses variáveis) e placebo	redução da transfusão de sangue pós-operatório de 24 horas; morte pós-operatória; eventos trombóticos	12	Cardiologia
sun2020may ¹⁴²	Pacientes submetidos à cirurgia ortognática bimaxilar	AT (IV, doses variáveis) e placebo	incluiu perda de sangue intraoperatória; transfusão alogênica; tempo de operação; volume de fluido de irrigação	6	Plástica
takagi2009 ¹⁴³	Pacientes submetidos a cirurgia cardíaca	aprotinina e AT (independente da via e dose)	mortalidade	9	Cardiologia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
takagi2017 ¹⁴⁴	Pacientes adultos submetidos a cirurgia cardíaca	AT (dose variável, endovenoso) versus controle (sem AT, placebo, AT baixa dose, aprotinina, ácido aminocaproico)	Incidência pós-operatória de convulsões	16	Cardiologia
tan2013 ¹⁴⁵	Adultos submetidos à artroplastia total primária do joelho	AT (IV, doses variáveis) e placebo	drenagem pós-operatória; perda total de sangue; Transfusões de sangue; volumes de transfusões de sangue	19	Ortopedia
teoh2020 ¹⁴⁶	Adultos (18 anos) submetidos à cirurgia, independentemente dos resultados medidos relatados.	AT tópico profilático versus placebo / sem tratamento	Desfechos primários: -Incidência de transfusão de sangue, mortalidade. Desfechos secundários: -Quantidade de perda total de sangue, saída total do dreno, perda de sangue intraoperatória e alteração na hemoglobina, tempo de internação hospitalar, infecção do sítio cirúrgico e eventos adversos associados ao uso de AT (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar e veia profunda trombose).	71	Ortopedia
tian2017 ¹⁴⁷	Pacientes adultos com indicação de revisão da artroplastia total do joelho	AT (dose variável, intravenoso), placebo ou nada	Primários: perda total calculada de sangue; perda de sangue oculta; taxa de transfusão; complicações pós-operatório. Secundários: redução de hemoglobina; duração cirúrgica; tempo de internação hospitalar.	4	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
topsoee2016 ¹⁴⁸	Pacientes submetidas a cirurgia uterina benigna	AT (10 mg/kg, via endovenosa), placebo ou nenhum.	Primário: perda de sangue operatória, definida como perda de sangue total ou intraoperatória. Secundário: perda total de sangue de mais de 500ml ou mais de 1000ml, transfusão de sangue e eventos tromboembólicos	16	Ginecologia
vasconcelos2018 ¹⁴⁹	Pacientes submetidos à rinoplastia.	Administração pré-operatória de AT versus solução de placebo ou grupo de controle sem tratamento	Desfecho primário - Sangramento intraoperatório. Desfechos secundários: pós-operatórios, edema ocular e equimose periorbital, bem como eventos tromboembólicos, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia sistêmica, trombose da válvula cardíaca mecânica, trombose da câmara cardíaca, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar	5	Otorrinolaringologia
wang2014 ¹⁵⁰	Pacientes submetidos à artroplastia total primária do joelho	AT (tópico, doses variáveis) e AT (IV, doses variáveis)	perda de sangue; taxa de transfusão; complicações tromboembólicas	6	Ortopedia
wang2015mar ¹⁵¹	Pacientes submetidos à artroplastia total primária do quadril	AT (dose variável, tópico), placebo	Necessidade de transfusão; perda total de sangue; declínio de hemoglobina; volume de drenagem;	8	Ortopedia
wang2015nov ¹⁵²	Pacientes submetidos à artroplastia primária total do joelho	Dose variável de AT, uso tópico, placebo	Perda de sangue, taxa de transfusão, ocorrência de fenômenos tromboembólicos	16	Ortopedia
wang2015oct ¹⁵³	Pacientes gestantes	AT intravenoso com nenhum AT antes de CS	Perda de sangue intraoperatória e pós-parto	11	Obstetrícia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
wang2015sep ¹⁵⁴	Pacientes submetidos à cirurgia de escoliose	AT (20 mg/kg + 10 mg/kg/h; 100 mg/kg + 10 mg/kg/h; 10 mg/kg + 1 mg/kg/h; 1g + 100 mg/h; 100mg + 10 mg/h) e placebo	Perda de sangue perioperatória; requisitos de transfusão	18	Ortopedia
wang2017sep ¹⁵⁵	Pacientes com fraturas intertrocantericas	AT (local, IM e IV, doses variáveis) e controle	perda total de sangue; requisitos de transfusão; declínio de hemoglobina	4	Ortopedia
wang2017oct ¹⁵⁶	Pacientes primários de artroplastia total do joelho	AT (dose variável, tópico, intravenoso, combinado), placebo	Necessidade de transfusão, perda total de sangue, queda de hemoglobina, ocorrência de TVP, EP e infecção	7	Ortopedia
wang2019 ¹⁵⁷	Pacientes gestantes	AT intravenoso com nenhum ou tratamento com placebo em CS.	Perda de sangue intraoperatória, pós-operatória e total, requisitos de transfusão, hemorragia maciça, eventos tromboembólicos, agentes uterotônicos adicionais.	21	Obstetrícia
wang2020 ¹⁵⁸	Pacientes submetidos a PCNL.	AT comparado com placebo (ou nenhuma intervenção)	Desfecho primário: Número de pacientes que receberam transfusão de sangue. Desfechos secundários: Diferença de hemoglobina, tempo operatório, tempo médio de internação e eliminação de cálculos.	6	Urologia
weng2016 ¹⁵⁹	Pacientes preparados para artroplastia total bilateral de joelho	AT (IV, tópico ou combinados, 10 mg/kg até 20 mg/kg) e placebo	perda total de sangue; perda de sangue na drenagem; necessidade de transfusão; ocorrência de TVP	15	Ortopedia
wu2015 ¹⁶⁰	Pacientes submetidos à artroplastia total do joelho	AT (IV, doses variáveis) e placebo	perda de sangue; taxa de transfusão; eventos adversos	34	Ortopedia
wu2017 ¹⁶¹	Pacientes submetidos a artroplastia total bilateral primária	AT (dose variável, intravenoso), controle	Perda total de sangue, volume de drenagem, requisitos de transfusão, TVP e/ou embolia pulmonar	6	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
wu2018 ¹⁶²	Participantes foram submetidos à ATJ primária	AT + epinefrina em baixa dose no grupo combinado e o grupo AT no grupo controle	Perda total de sangue, perda de sangue oculta, volume de drenagem, necessidade de transfusão, tempo de operação, tempo de internação, queda máxima de hemoglobina, pontuação de hospital para cirurgia especial (HSS), amplitude de movimento (ROM) e DVT.	4	Ortopedia
xiao2019 ¹⁶³	Pacientes submetidos a cirurgia de fratura do quadril	AT (dose variável, endovenoso), placebo	Primário: proporção de pacientes transfundidos com sangue alogênico. Secundário: Perda total de sangue, TVP e eventos tromboembólicos totais	11	Ortopedia
xie2017 ¹⁶⁴	Pacientes que realizaram ATQ ou ATJ primária.	AT tópico comparado com AT intravenoso em pacientes após ATQ ou ATJ primária	Desfechos primários: -Frequência de transfusão e queda máxima na hemoglobina. Desfechos secundários: -Perda de sangue total (TBL), perda de sangue oculta, volume de drenagem, nível de hemoglobina no dia pós-operatório 1 (POD 1), trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (PE), complicações da ferida e outros eventos adversos.	18	Ortopedia
xin2019 ¹⁶⁵	Pacientes em revisão da artroplastia total do quadril	AT (dose variável, intravenoso), placebo ou nada	Primários: necessidades de transfusão, redução hemoglobina, duração da operação, perda de sangue calculada, complicações de tromboembolismo venoso (TEV), número de unidades de RBC transfundida	8	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
xing2020 ¹⁶⁶	Pacientes geriátricos com fratura intertrocanterica (idade ≥ 60 anos) submetido à cirurgia da haste intramedular femoral proximal;	Doses variáveis de TA em comparação com controle.	Taxa de transfusão de sangue perioperatória, tempo cirúrgico, perda total de sangue perioperatória, perda de sangue oculta perioperatória, perda de sangue intraoperatória, drenagem pós-operatória, hemoglobina pós-operatória, tempo de internação hospitalar, mortalidade, TVP, EP e outras complicações	5	Ortopedia
xiong2020 ¹⁶⁷	Pacientes submetidos a cirurgia de coluna sem deformidade	AT (IV, doses variáveis) e AT (tópico, doses variáveis)	perda total de sangue, perda de sangue intraoperatória, perda de sangue oculta, hematócrito, hemoglobina, fibrinogênio, tempo de protrombina pós-operatória (PT), tempo de tromboplastina parcial ativada pós-operatória (APTT), volume de drenagem e taxa de transfusão de sangue; TP pré-operatório; APTT pré-operatório; APTT pré-operatório	8	Neurologia
xu2015 ¹⁶⁸	Pacientes adultos submetidos à artroplastia total do quadril	Dose variável de AT, intra-articular, placebo	Perda total de sangue, taxa de transfusão, incidência de complicações tromboembólicas	5	Ortopedia
xu2017 ¹⁶⁹	Pacientes submetidos à artroplastia total de joelho	Dose variável; Via tópica; Comparação placebo	Perda de sangue	14	Ortopedia
xu2019 ¹⁷⁰	Pacientes submetidos à artroplastia total de quadril	Dose variável de AT; Avaliação da eficácia da via oral em comparação com grupo controle.	Queda de hemoglobina, perda total de sangue, taxa de transfusão, tempo de internação e complicações	10	Ortopedia
xu2019apr ¹⁷¹	Pacientes submetidos à artroplastia articular total	Todos os tipos de aplicação e dosagem variada.	Número de transfusões medido pela proporção de pacientes que receberam transfusão de sangue e número de trombose venosa profunda TVP.	11	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
yang2012 ¹⁷²	Pacientes submetidos a artroplastia total de joelho	AT (IV, entre 10-50 mg/kg, 150 mg/kg) e placebo	perda de sangue; número de transfusões por paciente; tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada pós-operatória e a razão de chances resumida de transfusão, trombose venosa profunda e embolia pulmonar	15	Ortopedia
yang2013 ¹⁷³	Pacientes submetidos a diferentes cirurgias de coluna vertebral	AT (dose variável, endovenoso perioperatório), placebo	Primário: Perda total de sangue, intraoperatória, pós-operatória. Secundário: número de pacientes recebendo transfusão de sangue alogênico, pacote de transfusão, volumes de células e incidência de TVP	9	Ortopedia
yang2017 ¹⁷⁴	Pacientes com artroplastia total de joelho e de quadril	AT (IV e tópico combinados, doses variáveis) e AT (apenas IV ou apenas tópico)	nível de hemoglobina pós-operatória; perda de sangue; volume de drenagem; requisitos de transfusão; tempo de permanência; Operação; efeitos adversos relacionados à cirurgia	5	Ortopedia
yao2019 ¹⁷⁵	Pacientes submetidos à PAO ou HTO.	Doses variadas de AT comparado ao placebo ou ao branco.	Desfecho primário: -Perda de sangue. Desfechos secundários: -Valores de hemoglobina, eventos tromboembólicos, necessidade de transfusão e complicações da ferida.	6	Ortopedia
yao2020 ¹⁷⁶	Pacientes cirúrgicos cardíacos.	Ácido TA em dose variável comparado com placebo e/ou medicamentos comparadores	Desfechos primários: -Valores de ACT perioperatórios. Desfechos secundários: -Incluem dosagem de heparina, dosagem de protamina, sangramento pós-operatório e transfusão de sangue	13	Cardiologia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
ye2020 ¹⁷⁷	Pacientes adultos com doença degenerativa da articulação do joelho ou quadril e receberam ATJ / ATQ primário	Aplicação oral e intravenosa de AT. Dosagem variada.	Perda total de sangue, declínio da hemoglobina, TVP, IVT, tempo de internação hospitalar e taxa de transfusão	10	Ortopedia
yerneni2019 ¹⁷⁸	Pacientes submetidos à cirurgia de coluna	TA tópico	Tipo de operação, perda total de sangue pós-operatória, tempo de internação hospitalar e complicações perioperatória	6	Ortopedia
yoon2018 ¹⁷⁹	Pacientes submetidos a artroplastia total de quadril	AT aplicação única (IV, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 1g e 3g) ou AT múltiplas aplicações (IV, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 2g duas vezes, 3g três vezes) ou AT combinado (IV 15 mg/kg bólus e 1g tópico; IV 1g bólus e 2g tópico) e placebo	eficácia (taxa de transfusão, perda total de sangue e drenagem total); incidência de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP)	25	Ortopedia
yu2015 ¹⁸⁰	Pacientes submetidos à artroplastia primária total do joelho	Dose variável de AT, intravenoso, placebo ou nada	Perda total de sangue, taxa de transfusão de sangue, incidência de complicações tromboembólicas	28	Ortopedia
yu2017aug ¹⁸¹	Pacientes submetidos a artroplastia de ombro	AT (qualquer via, 1g; 20 mg/kg; 2g; 10 mg/kg 2 doses) e controle.	redução da hemoglobina pós-operatória; volume de drenagem; perda total de sangue; requisitos de transfusão de sangue; tempo de operação; tempo de internação	4	Ortopedia
yu2017jun ¹⁸²	Pacientes com artroplastia total de articulação (incluindo artroplastia total do joelho e do quadril)	AT + epinefrina diluída (IA, doses variáveis) e AT sozinho (IA, 1g)	perda total de sangue e necessidade de transfusão; queda de hemoglobina; a incidência de TVP e hematoma	5	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
yu2020 ¹⁸³	Pacientes idosos submetidos a cirurgia de fratura intertrocanterica	AT (dose variável, endovenoso e intramuscular), placebo, solução salina normal	Perda de sangue intraoperatória, perda de sangue oculta, drenagem pós-operatória e perda total de sangue, pós-operatório hemoglobina, tempo de internação, taxa de transfusão, taxa de mortalidade, eventos tromboembólicos (trombose venosa profunda, pulmonar embolia, acidente cerebrovascular e infarto do miocárdio) e complicações da ferida	11	Ortopedia
yuan2016 ¹⁸⁴	Pacientes submetidos a cirurgia de escoliose	AT (dose variável, endovenoso), placebo ou nenhum	Primário: perda total de sangue, perda de sangue intraoperatória e hemoglobina após a cirurgia. Secundário: necessidade de transfusão	10	Neurologia
yuan2019 ¹⁸⁵	Pacientes submetidos a cirurgia de coluna	Ácido aminocaproico, aprotinina, AT (IV, doses variáveis) e placebo	perda de sangue intraoperatória; perda de sangue pós-operatória; perda total de sangue; montagem de transfusão; taxas de transfusão; trombose pós-operatória	30	Neurologia
yue2015 ¹⁸⁶	Pacientes submetidos à artroplastia total do joelho	Dose variável de AT, uso tópico, placebo	Perda total de sangue, necessidade de transfusão, complicações tromboembólicas, queda de hemoglobina no pós-operatório.	12	Ortopedia
zhang2012 ¹⁸⁷	Pacientes submetidos à artroplastia total de joelho	AT (IV, 15 mg/kg; 1g; 10 mg/kg) e controle	perda total de sangue; sangue intraoperatório; perda de sangue pós-operatória; transfusão de sangue; complicações	15	Ortopedia
zhang2014dec ¹⁸⁸	Pacientes submetidos a cirurgia de coluna	AT (IV, doses variáveis) e placebo	perda de sangue; complicações trombóticas; transfusão de sangue	7	Neurologia
zhang2014sep ¹⁸⁹	Pacientes submetidos à artroplastia total do joelho	Dose variável de AT, intra-articular, placebo.	Perda total de sangue, queda da hemoglobina, necessidade de transfusão, complicações, drenagem.	7	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
zhang2016 ¹⁹⁰	Pacientes submetidos a artroplastia total primária de quadril	AT (IV, doses variáveis) e AT (tópico, doses variáveis)	perda total de sangue; declínio de hemoglobina pós-operatório; taxas de transfusão; taxa de incidência de trombose venosa profunda (TVP); embolias pulmonares (PE); infecção da ferida	7	Ortopedia
zhang2017may ¹⁹¹	Pacientes submetidos à artroplastia total do quadril	AT (IV e tópico combinados, doses variáveis) e AT sozinho (IV, doses variáveis)	perda total de sangue; queda de hemoglobina; perda de sangue intraoperatória; e o tempo de internação; necessidade de transfusão; a ocorrência de trombose venosa profunda (TVP)	8	Ortopedia
zhang2017sep ¹⁹²	Pacientes submetidos a artroplastia total de joelho ou a artroplastia total do quadril	AT (IV, doses variáveis) e AT (oral, doses variáveis)	queda de hemoglobina; perda total de hemoglobina; perda total de sangue; taxa de transfusão; complicações; tempo de internação	5	Ortopedia
zhang2017oct ¹⁹³	Pacientes que receberam ATJ pela primeira vez.	Administração oral de AT em comparação com a não aplicação AT ou TKA.	Queda de hemoglobina, perda de sangue, taxa de transfusão, complicações e tempo de internação	6	Ortopedia
zhangp2017 ¹⁹⁴	Pacientes submetidos a cirurgia de fratura de quadril	AT (dose variável, intravenoso), placebo	Perda total de sangue, perda de sangue oculta, declínio da hemoglobina pós-operatória, taxas de transfusão, taxa de eventos trombóticos e tempo de operação	8	Ortopedia
zhang2017jul ¹⁹⁵	Pacientes submetidos a artroplastia primária total do joelho e quadril	AT dose variável, intravenoso e tópico versus controle (uma única aplicação de AT ou soro fisiológico normal)	Primários: perda total de sangue, declínio da hemoglobina e requisitos de transfusão. Secundários: tempo de permanência, tempo de operação, efeitos adversos relacionados ao AT (infecção superficial, TVP, EP)	6	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
zhang2017feb ¹⁹⁶	Pacientes submetido a artroplastia total primária	AT (IV e IA combinados, doses variáveis) e AT sozinho (IV, doses variáveis)	perda total de sangue; taxas de transfusão; trombose venosa profunda	7	Ortopedia
zhang2017jun ¹⁹⁷	Pacientes em artroplastia total de joelho	AT + clampamento de dreno e AT sozinho (doses: 10 mg/kg; 1.000 mg/kg; 250 mg/kg)	necessidade de transfusão; perda total de sangue; perda de sangue na drenagem; diminuição na hemoglobina; ocorrência de trombose venosa profunda	5	Ortopedia
zhang2018sep ¹⁹⁸	Pacientes submetidos a cirurgia de fratura femoral	AT (dose variável, endovenoso, tópico), placebo	Perda total de sangue, declínio da hemoglobina pós-operatória, taxa de transfusão, eventos tromboembólicos, mortalidade de 90 dias e tempo de operação	14	Ortopedia
zhang2019 ¹⁹⁹	Pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio	AT (IV, doses variáveis) e placebo	reoperação por sangramento; perda de sangue; transfusão alogênica; complicação pró-trombótica	28	Cardiologia
zhang2019jul ²⁰⁰	Pacientes submetidos a cirurgia de coluna em vários níveis (3 níveis).	Uso de doses variadas de ácido TA comparado ao não uso	DM de perda de sangue, volume de transfusão, níveis de hemoglobina e plaquetas e OR de proporção de transfusão foram extraídas e comparadas entre o grupo AT e controles.	11	Ortopedia
zhang2020 ²⁰¹	Pacientes submetidos à artroplastia total primária de joelho	AT (IV, tópico, oral, doses variáveis) e placebo	volume total de sangue; número de pacientes transfundidos; hemoglobina antes e depois da operação; complicações após a operação	15	Ortopedia
zhao2019 ²⁰²	Pacientes submetidos à cirurgia ortognática para correção de deformidades dentofaciais ou pacientes que foram programados para cirurgia de osteotomia bimaxilar ou cirurgia de osteotomia Lefort I	Ácido TA irrigado ou intravenoso durante o procedimento cirúrgico;	Desfecho primário: -Perda sanguínea intraoperatória. Desfecho secundário: -Tempo de operação, alterações pré e pós-operatórias nos indicadores sanguíneos e taxas de transfusão cirúrgica	8	Odontologia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
zhao-yu2013 ²⁰³	Pacientes submetidos à artroplastia total do joelho	Dose variável de AT, intra-articular, placebo	Primário: perda de sangue no pós-operatório e perda de sangue total. Secundário: transfusão alogênica de sangue, TVP	6	Ortopedia
zhong2019 ²⁰⁴	Adolescente com escoliose idiopática submetidos a cirurgia corretiva	AT (IV, doses variáveis) e controle	transfusões de sangue; perda de sangue; tempo cirúrgico; hemoglobina pós-operatória; mudança de hemoglobina	12	Neurologia
zhou2013 ²⁰⁵	Pacientes adultos submetidos à artroplastia total do quadril	Dose variável de AT, intravenoso; placebo ou nada	Primários: Perda total de sangue, perda de sangue no intraoperatório, perda de sangue no pós-operatório, perda oculta de sangue, transfusão alogênica de sangue, mudanças na hemoglobina e hematócrito no pós-operatório. Secundários: Complicações no pós-operatório como TVP, TEP, infarto agudo do miocárdio e AVC. Em alguns artigos (que apresentavam esses dados) analisaram tempo de internação, custo/benefício, relação entre a dose de AT e a perda total de sangue.	19	Ortopedia
zhou2019 ²⁰⁶	Participantes eram adultos submetidos à fixação de ITF, independentemente do tipo ou tamanho do material de fixação interna, anestesia, cuidados pós-operatórios	Doses e aplicações variadas de ácido TA isolado com em comparação com controle	Perda de sangue pós-operatória, oculta, total e intraoperatória. Incidência de trombose venosa profunda e necessidade de transfusão.	8	Ortopedia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
zhu2018 ²⁰⁷	Adultos com fraturas intertrocantericas para fixação interna	AT (dose variável, endovenoso), placebo	Primário: taxa de transfusão, perda cirúrgica de sangue. Secundário: perda total de sangue, hemoglobina pós-operatória, níveis de hematócrito pós-operatório, drenagem pós-operatória, eventos tromboembólicos	7	Ortopedia

Tabela Suplementar 2 – Aplicações não-cirúrgicas do ácido tranexâmico, principais características das revisões sistemáticas.

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
ageron2020 ²⁰⁸	Pacientes com hemorragia aguda	AT (dose variável, qualquer via de administração – mas não especificou), placebo	Primário: morte como resultado de sangramento. Secundário: oclusão vascular fatal e não fatal (IAM, AVC, embolia pulmonar, TVP)	2	-
alam2015 ²⁰⁹	Pacientes >18 anos com sangramento pós-parto	AT profilático, placebo ou nada	Incidência de PPH; perda de sangue média dentro de 24hrs; incidência de transfusão de glóbulos vermelhos dentro de 24hrs; uso de uterotônicos adicionais; pequenos efeitos colaterais; tromboembolismo venoso maior; comprimento de internação hospitalar; mortalidade	18	Obstetrícia
baharoglu2013 ²¹⁰	Pessoas com hemorragia subaracnóidea aneurismática	Dose variável de AT; Drogas antifibrinolíticas como AT (oral ou IV) versus tratamento controle ou placebo.	Primários: morte, estado vegetativo ou incapacidade grave. Secundários: efeito do antifibrinolíticos; tratamento em ambas as taxas relatadas e tomografia computadorizada ou autópsia no ressangramento, isquemia cerebral e hidrocefalia	10	Neurologia
benipal2019 ²¹¹	Pacientes adultos com trauma	AT (IV, 1g) e placebo	incidência de mortalidade em 28 ou 30 dias; incidência de eventos trombóticos no hospital	13	Trauma
bennett2021 ²¹²	Indivíduos com sangramento gastrointestinal superior suspeito ou verificado endoscopicamente, independentemente da origem do sangramento.	Utilização de AT comparado ao placebo, à nenhuma intervenção ou a drogas antiulcerosas (lansoprazol ou cimetidina)	Mortalidade, ressangramento, eventos adversos graves, risco de cirurgia e risco de transfusão.	8	Gastroenterologia
bridwell2019 ²¹³	Adultos com epistaxe	AT (oral, doses variáveis) e AT (tópico, doses variáveis)	risco de ressangramento dentro de 7 a 10 dias	6	Otorrinolaringologia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
bryant-smith2018 ²¹⁴	Mulheres em idade reprodutiva com sangramento menstrual intenso	Dose variável de AT Vias: os ensaios clínicos avaliados estudaram via oral: (1) Comparação entre AT/placebo ou AT e outros medicamentos ou AT e nenhum tratamento; (2) antifibrinolíticos (AT ou <i>Kabi</i>) versus nenhum tratamento ou placebo; (3) AT versus progestágenos; (4) AT versus anti-inflamatórios não esteroides; (5) AT versus etansilato; (6) AT versus ervas medicinais (<i>Safoof habis</i> e <i>Punica granatum</i>); (7) AT versus levonorgestrel sistema intrauterino (LIUS)	Primários: Redução de sangramento; Efeito tromboembólico (2 estudos); Melhoria em HMB. Secundários: Qualidade de vida; Eventos adversos.	13	Ginecologia

cannon2016 ²¹⁵	Pacientes com hemorragia traumática	CRASH-II 2010: Os pacientes foram alocados aleatoriamente para receber uma dose de 1 g de ácido tranexâmico infundido ao longo de 10 min, seguido por uma infusão intravenosa de 1 g ao longo de 8 h, ou placebo correspondente. Morrison2012: O padrão de regime de dosagem consistiu em um bólus intravenoso de 1 g, repetido conforme indicado pelo médico responsável. Pacientes que receberam AT foram atribuídos ao grupo de tratamento (grupo AT), em comparação com aqueles que não receberam AT (grupo não-AT). Pacientes que receberam 10 ou mais unidades de concentrado de hemácias dentro de 24 horas foram identificados como a coorte de transfusão massiva (MT) e atribuídos aos grupos de tratamento (AT+MT) e não tratamento (não-AT+MT). Estudo observacional retrospectivo comparando a administração de AT/sem AT em pacientes recebendo pelo menos 1 unidade de concentrado de hemácias. Um subgrupo de pacientes recebendo transfusão massiva (10 unidades de concentrado de hemácias) também foi examinado. Morrison2013: O AT foi administrado como um bólus de 1 g	Mortalidade; uso de hemoderivado; eventos tromboembólicos	37	Trauma
---	-------------------------------------	---	---	----	--------

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
		intravenoso, seguido por mais doses a critério do médico.			
chen2020feb ²¹⁶	Pacientes com lesão cerebral traumática	Administração de AT versus placebo correspondente.	Desfecho primário: -Mortalidade, crescimento da massa hemorrágica. Desfechos secundários: -Crescimento da massa hemorrágica, necessidade de neurocirurgia ou cirurgia extracraniana, fatores adversos	6	Neurologia
chor-nenki2019 ²¹⁷	Adultos de 24 a 69 anos.	Aplicação sistêmica (oral ou intravenosa) comparada ou não com placebo.	Risco de morte, risco de acidente vascular cerebral, risco de embolia pulmonar ou veia profunda e trombose devido ao uso do AT.	22	-
corte2020 ²¹⁸	Mulheres com HPP primária estabelecida após parto vaginal.	Utilização de ácido TA em comparação com placebo ou nenhum medicamento.	Incidência significativamente menor de histerectomia e risco de eventos trombóticos	2	Obstetrícia
du2020 ²¹⁹	Pacientes com TCE.	AT (1g em 100ml de soro fisiológico) comparado ao placebo	Desfecho primário: -Mortalidade Desfecho secundários: -Incapacidade, crescimento de massa hemorrágica, neurocirurgia, embolia vascular (incluindo infarto do miocárdio, trombose venosa profunda e embolia pulmonar) e acidente vascular cerebral	6	Neurologia
el-menjar2018 ²²⁰	Pacientes com trauma com hemorragia significativa	AT (qualquer via, doses variáveis) e placebo	Mortalidade em 24 horas e 30 dias; complicações tromboembólicas intra-hospitalares	2	Trauma
estcourt2016 ²²¹	Pacientes com desordens hematológicas	Dose variável; Via IV; Comparação entre AT/ placebo	Sangramento; tromboembolismo; mortalidade; número de plaquetas; eventos adversos nas transfusões; eventos adversos dos antifibrinolíticos; qualidade de vida	7	Hematologia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
faraoni2014 ²²²	Mulheres gestantes	AT, independente do esquema de administração e dose, em comparação com o placebo	-Influência do ácido na perda de sangue, economia de transfusão e ocorrência de efeitos colaterais (acidentes tromboembólicos, convulsões ou insuficiência renal)	10	Obstetrícia
ferrer2009 ²²³	Mulheres em período de sangramento pós-parto	Dose de AT variável; Via IV; Comparação com grupo controle	Primários: mortalidade materna. Secundários: perda de sangue; transfusão de sangue; histerectomia; concentração média de Hb; eventos tromboembólicos e outros efeitos adversos	3	Obstetrícia
fischer2020 ²²⁴	Pacientes recebendo antiplaquetários em monoterapia ou terapia dual que receberam AT para melhorar função plaquetária	Dose variável de AT, qualquer via de administração, placebo	Volume de sangue perdido, necessidade de transfusão, incidência de reoperação devido a perda de sangue.	7	-
flores2015 ²²⁵	Pacientes com sangramento gastrointestinal superior	Via oral e IV; Dose variável; Comparação: com AT uso de placebo ou AT versus tratamento padrão.	Mortalidade; Ressangramento; Efeitos isquêmico-trombóticos adversos	13	Gastroenterologia
gao2021 ²²⁶	Pacientes com hematoma intracraniano espontâneo e traumático	AT (IV, doses variáveis) e placebo	taxa de expansão do hematoma (HE); alteração do volume do hematoma (HV)	7	Neurologia
gayet-ageron2018 ²²⁷	Pacientes com sangramento agudo grave	AT (IV, 1g) e placebo	ausência de morte por sangramento; eventos vasculares oclusivos	2	-

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
gharai-beh2019 ²²⁸	Pacientes com hifema traumático	Dose: 25-75 mg/kg de AT por dia. Comparação: Ácido aminocaproico sistêmico versus placebo; ácido aminocaproico tópico versus placebo; Baixa dose versus dose-padrão de ácido aminocaproico; ácido aminocaproico sistêmico versus tópico; AT/grupo controle; ácido aminometilbenzoico versus placebo; corticosteroides/controle; ácido aminocaproico versus prednisona; estrogênio conjugado versus placebo; cicloplégicos versus mióticos; Aspirina versus observação; monocular versus binocular remendo; ambulatório versus tratamento conservador	Acuidade visual de curto prazo; Acuidade visual de médio prazo; Acuidade visual de longo prazo; Acuidade visual final; Tempo de resolução da hemorragia primária; Hemorragia secundária em qualquer ponto no tempo; Efeitos adversos: náusea.	27 estudos (20 ensaios clínicos randomizados e 7 ensaios quase-randomizados)	Oftalmologia
gluud2008 ²²⁹	Pacientes com hemorragia digestiva alta	AT (oral, IV + oral, 4-8g) e placebo	sangramento; mortalidade relacionada ao sangramento; requisitos de cirurgia ou transfusão	7	Gastroenterologia
gluud2012 ²³⁰	Pacientes com suspeita (ou comprovação por endoscopia) de hemorragia digestiva alta	Dose variável de AT, qualquer via de administração, placebo ou medicamentos antiulcerosos	Primários: Mortalidade. Secundários: Sangramento (contínuo ou novo sangramento), cirurgia, efeitos adversos	7	Gastroenterologia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
gottlieb2019 ²³¹	Pacientes com epistaxe.	Tampão nasal ou placebo.	Desfecho primário: Número total de pacientes com cessação do sangramento na primeira avaliação (conforme definido pelo estudo original, mas não superior a 30 minutos). Desfechos secundários: Taxa de complicações, porcentagem de alta em 2 horas após a chegada, ressangramento em 24 horas, ressangramento em 1 semana e satisfação do paciente.	3	Otorrinolaringologia
halder-man2018 ²³²	Pacientes com epistaxe e telangiectasia hereditária hemorrágica	Dose variável; Via oral e tópico; Comparação placebo	Duração, frequência e intensidade da epistaxe	18	-
heesen2014 ²³³	Parturientes submetidas a parto vaginal ou cesariana	AT (dose variável, intravenoso), placebo (solução salina) ou nada.	Primários: perda de sangue (ml) e incidência de transfusões de sangue. Secundário: parâmetros de coagulação incluídos; incidência de trombose; concentração de hemoglobina, hematócrito, contagem de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas; fígado e função renal; efeitos adversos gastrointestinais.	7	Obstetrícia
henry1989 ²³⁴	Pacientes com hemorragia gastrointestinal superior	AT em dose variável. Via IV. Comparação com placebo	Redução do sangramento e desfechos heterogêneos	6	Gastroenterologia
hu2019apr ²³⁵	Pacientes que foram diagnosticados com sangramento cerebral (incluindo trauma, ruptura de aneurisma ou hemorragia espontânea)	Doses variadas, ácido TA sozinho em comparação com placebo.	Mortalidade, expansão do hematoma, mudança na linha de base, resultados funcionais, risco de hidrocefalia, acidente vascular cerebral isquêmico, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e eventos isquêmicos combinados.	14	Neurologia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
huang2018 ²³⁶	Pacientes com hemorragia cerebral	AT (dose variável, intravenoso), placebo	Primário: crescimento da massa hemorrágica. Secundário: resultado desfavorável, volume de lesão hemorrágica, deterioração neurológica, ressangramento, necessidade de cirurgia e mortalidade	7	Neurologia
july2020 ²³⁷	Pacientes com traumatismo craniano	AT (IV, 1g) e placebo	mortalidade; expansão hemorrágica; intervenção neurocirúrgica; eventos vasculares oclusivos	6	Trauma
kamal2020 ²³⁸	Pacientes com Hemorragia gastrointestinal superior aguda	AT (dose variável, intravenoso, oral e sonda nasogástrica) e Placebo	Primário: Mortalidade. Secundário: ressangramento, eventos tromboembólicos venosos, todos os eventos tromboembólicos, necessidade de transfusão, intervenção endoscópica e cirurgia	12	Gastroenterologia
kamhie2016 ²³⁹	Pacientes com epistaxe.	1g de TDS de ácido TA por uma semana comparado a comprimido de placebo da mesma aparência ou gel de ácido TA (10% ou 100 mg/ml) e gel placebo, por 30 min.	Eficácia do ácido TA no tratamento da epistaxe aguda, em relação à gravidade e frequência.	5	Otorrinolaringologia
ker2012 ²⁴⁰	Pacientes com trauma hemorrágico	AT (IV, 1g) e placebo	morte devido a sangramento; número de mortes prematuras que poderiam ser evitadas	19	Trauma
ker2013jul ²⁴¹	Pessoas de todas as idades com sangramento de qualquer gravidade.	Administração tópica de AT versus nenhum AT ou placebo.	Desfecho primário: -Perda de sangue e morte. Desfecho secundário: Número de pacientes recebendo transfusão, número de pacientes com evento tromboembólico (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar).	24	-

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
ker2016 ²⁴²	Mulheres submetidas a parto vaginal ou cesariana	AT (IV, 0,5 até 1g) e sem AT ou placebo	hemorragia pós-parto	26	Obstetrícia
kim2017 ²⁴³	Pacientes adultos com melasma (80-100% mulheres)	Doses variadas de ácido TA, via oral, por injeção ou aplicação tópica, isolado ou combinado com outro medicamento.	-Redução de MASI (mudança em MASI entre pré-tratamento e pós-tratamento) -Os efeitos colaterais como hipomenorreia leve e irritação cutânea transitória.	11	Dermatologia
kolkhir2019 ²⁴⁴	Pacientes com vasculite urticariforme	AT em comparação com outros medicamentos (corticoides, ciclofosfamida, dapsona, micofenolato de mofetil, plasmaférese, colchicina, hidroxicloroquina, imunoglobulina intravenosa, entre outros.	Eficácia medicamentosa	261	-
lawati2020 ²⁴⁵	Pacientes com TCE. Foram incluídos adolescentes (≥ 15 anos) e pacientes adultos com qualquer tipo de hemorragia intracraniana secundária ao TCE.	Administração intravenosa de AT em comparação com placebo ou tratamento usual	Mortalidade, incapacidade (medida pela escala de resultados de Glasgow (GOS), a escala de resultados de Glasgow estendida (GOS-E) ou a escala de avaliação de incapacidade (DRS)), hematoma expansão na neuroimagem subsequente, necessidade de intervenção neurocirúrgica, tempo de internação em hospital e unidade de terapia intensiva (UTI) e eventos adversos, incluindo embolia pulmonar (EP), trombose venosa profunda (TVP), acidente vascular cerebral e convulsão.	9	Neurologia
lee2020 ²⁴⁶	Pacientes com sangramento gastrointestinal superior e inferior sem limitação de doença e idade	AT com todas as vias de administração, diferentes dosagens e tempos de intervenção	Desfechos primários e secundários foram: taxa de ressangramento, taxa de sangramento contínuo, mortalidade e intervenção cirúrgica ou endoscópica adicional	12	Gastroenterologia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
li2017jan ²⁴⁷	Participantes com gravidez única que realizaram CE eletiva ou que pretendem ter parto normal.	Uso intravenoso de AT no grupo de tratamento comparado a solução salina normal ou glicose a 5% no grupo de controle.	Perda de sangue estimada, taxa de HPP ou HPP grave, necessidades de transfusão e complicações como a taxa de ocorrência de trombose venosa profunda (TVP), náuseas, vômitos, cefaleia e tontura.	25	Obstetrícia
lin2016mar ²⁴⁸	Pacientes que fizeram uma cirurgia cardíaca ou endarterectomia pulmonar	AT (dose variável, endovenoso), placebo	Incidência de convulsões associadas ao AT	10	Cardiologia
masu-zawa2018 ²⁴⁹	Mulheres que apresentaram hemorragia pós-parto	Intervenções farmacológicas: Gestão ativa da terceira fase do parto; ocitocina; prostaglandina; alcaloides da cravagem; AT. Intervenções não farmacológicas: clampamento precoce do cordão umbilical; tração controlada do cabo; massagem uterina. Comparação de AT: Placebo e não tratamento. Via não especificada. Dose variável	mortalidade materna; sangramento > 1000ml; transfusão sanguínea	29	Obstetrícia
matteson2013 ²⁵⁰	Pacientes com sangramento uterino anormal não cirúrgico	AT (dose variável, via oral), progestina oral, ácido mefenâmico, placebo	Primário: Perda média de sangue. Secundário: eventos adversos, dor, função sexual.	26	Ginecologia
moen2013 ²⁵¹	Pacientes tratados para hemoptise	Dose variável de AT, qualquer via de administração, placebo ou nada	Volume do sangramento, tempo de sangramento, cessação do sangramento, duração do tratamento, complicações tromboembólicas	13	Gastroenterologia
montroy2018 ²⁵²	Pacientes adultos.	Comparação do ácido TA tópico com qualquer placebo (ou tratamento padrão) ou ácido TA administrado de maneira intravenosa em pacientes adultos.	Chances de receber transfusão de sangue, perda de sangue, chances de desenvolver uma complicação tromboembólica venosa e segurança e eficácia do ácido TA.	67	-

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
morales-cane2019 ²⁵³	Pacientes que receberam AT intravenoso	Ácido TA intravenoso em comparação com placebo.	Desfecho primário: -Mortalidade Desfechos secundários: -Necessidade de transfusão de hemoderivados, necessidade de neurocirurgia, tempo de permanência na unidade de terapia intensiva, estado funcional, eventos tromboembólicos e aumento do volume de sangramento intracraniano.	4	Trauma
mousa2014 ²⁵⁴	Mulheres adultas gestantes	Comparação entre quaisquer intervenções para o tratamento de HPP primária	Desfechos primários: -mortalidade materna, morbidade materna grave, admissão à terapia intensiva e histerectomia	10	Obstetrícia
naoulou2012 ²⁵⁵	Mulheres com diagnóstico de sangramento menstrual intenso idiopático e não funcional	AT (oral, 1g / 1,5g / 3-6g / 500mg / 3,9g) e placebo	redução da perda de sangue menstrual; melhorar a qualidade de vida	10	Ginecologia
nishida2017 ²⁵⁶	Pacientes adultos após lesão traumática aguda	AT (IV, 1g) e placebo ou sem drogas antifibrinolíticas	tromboembolismo venoso, incluindo EPs e TVPs	8	Trauma

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
novikova2010 ²⁵⁷	Mulheres após parto vaginal ou cesárea	Dose variável de AT, qualquer via de administração, placebo ou nada / uterotônicos	Primário: perda de sangue de 500ml ou mais, perda de sangue de 1000ml ou mais. Secundário: perda média de sangue, uso de medicações adicionais para controle de hemorragia pós-parto, uso de intervenções cirúrgicas adicionais para controlar hemorragia pós-parto, concentração de hemoglobina na mãe, morte materna ou complicações como eventos tromboembólicos, convulsão, internação na UTI, falência de órgãos, histerectomia. Sintomas leves como náusea, vômito, dor de cabeça, reações de pele.	2	Obstetrícia
novikova2015 ²⁵⁸	Mulheres após parto vaginal ou cesárea	Dose variável de AT, qualquer via de administração, placebo ou nada / uterotônicos.	Primário: perda de sangue de 500ml ou mais, perda de sangue de 1000ml ou mais. Secundário: perda média de sangue, uso de medicações adicionais para controle de hemorragia pós-parto, uso de intervenções cirúrgicas adicionais para controlar hemorragia pós-parto, transfusão de sangue, morte materna ou complicações como eventos tromboembólicos, convulsão, internação na UTI, falência de órgãos, histerectomia. Sintomas leves como náusea, vômito, dor de cabeça, reações de pele. Coloquei transfusão sanguínea em negrito porque foi o que eles trocaram nessa versão atualizada da revisão de 2010 (que também está nessa tabela de seleção).	12	Obstetrícia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
peitsidis2011 ²⁵⁹	Mulheres que usaram AT para manejo de hemorragia obstétrica durante a gravidez ou no puerpério.	Dose variável de AT, qualquer via de administração, placebo	Perda de sangue, presença de efeitos adversos, resposta ao tratamento (avaliado pelos autores de maneira subjetiva que eles explicam no artigo).	34 (5 ensaios clínicos, 7 estudos observacionais, 22 relatos de caso)	Obstetrícia
peitsidis2014 ²⁶⁰	Mulheres com menorragia por leiomiomas uterinos	Dose variável de AT, qualquer via de administração, placebo	Menorragia	5	Ginecologia
prutsky2016 ²⁶¹	Pacientes adultos e pediátricos com hemoptise	AT (dose variável, via oral, intravenoso) versus placebo ou nada	Primário: Tempo de sangramento; duração da hemoptise após o início de tratamento; Volume de sangramento: quantidade de sangue perdida após o início de tratamento; Mortalidade por hemoptise. Secundário: Tempo de hospitalização: dias de hospitalização devido a hemoptise; Exigência de procedimentos invasivos e necessidade de sangue transfusão; número de episódios de hemoptise: qualquer novo sangramento episódio	2	-

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
ray2014 ²⁶²	Mulheres com menorragia	Dose: O AT foi administrado na forma de comprimido na dosagem de 1g 4 vezes ao dia durante os primeiros 5 dias de sangramento menstrual. Comparação: todos esses fármacos com placebo, uns aos outros ou nenhum tratamento AT: ácido mefenâmio; combinação oral de contraceptivos (OCPs); progesterona (oral, parenteral, transdermal, progesterona contendo IUCD); danazol; etansilato; desmopressina (1-deamino-8-D-arginine vasopressina) (subcutâneos ou intranasal); terapia de reposição de fator (derivada do plasma e recombinante)	Primário: perda de sangue menstrual; efeitos adversos. Secundário qualidade de vida; mudança de linha de base de HMG e hematócrito; requisito para transfusão de sangue; requisito para cirurgia adicional; custo do recurso	3	Ginecologia
ross2012 ²⁶³	Pacientes com sangramento espontâneo (não traumático/não cirúrgico/iatrogênico), não hemofílico	AT (IV, oral, e combinado, 0,5g à 12g) e AT + aprotinina e ácido aminocaproico	isquemia de membro e infarto do miocárdio; trombose venosa profunda ou embolia pulmonar	41	-

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
saccone2020 ²⁶⁴	Mulheres que tiveram parto vaginal	Dose variável de AT, qualquer via de administração, placebo ou nada	Primário: incidência de hemorragia pós-parto primária. Secundários: perda de sangue pós-parto em até 24h do parto; perda de sangue de mais de 1.000ml em até 24h do parto; uso de medicações adicionais para controlar a hemorragia pós-parto; eventos tromboembólicos; queda de hemoglobina e hematócrito 24h após o parto; transfusão de sangue; morbidade materna severa (entrada na UTI, histerectomia, falência de órgãos); e reação adversa a drogas pela mãe.	4	Obstetrícia
shakur2018 ²⁶⁵	Mulheres após uma gravidez de pelo menos 24 semanas de gestação com diagnóstico de hemorragia pós-parto, independentemente do tipo de parto (vaginal ou cesariana)	AT (dose variável, intravenoso), placebo	Primário: mortalidade devido ao sangramento; mortalidade por todas as causas; morbidade materna grave. Secundário: mortalidade por outras causas além de sangramento; Choque conforme definido pelo avaliador; coagulopatia, conforme definido pelo especialista; Número de mulheres com perda total de sangue de 500ml ou mais após randomização; Número de mulheres com perda total de sangue de 1000ml ou mais após randomização	3	Obstetrícia
soleman2017 ²⁶⁶	Pacientes com hematoma subdural crônico	Administração de doses variadas de ácido TA em comparação a outros medicamentos.	Eficácia medicamentosa	36	Neurologia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
tsai2020 ²⁶⁷	Pacientes com hemoptise (40-69 anos), em maior parte homens.	Administração intravenosa ou por inalação. Doses variadas em comparação com placebo.	Desfechos primários: Risco de intervenção adicional, de intervenção posterior, de broncoscopia intervencionista e embolização angiográfica; resolução da hemoptise; duração do sangramento. Desfechos secundários: Tempo de internação hospitalar; análise de sensibilidade; chance de eventos adversos, como dor de cabeça leve, leve, desconforto no peito e náusea.	4	Pneumologia
twum-bari-mah2020 ²⁶⁸	Pacientes adultos e pediátricos, dentre eles pacientes com sangramento varicoso e não varicoso.	Doses variadas comparadas com aplicação (sem especificação de modo de aplicação) de placebo ou epinefrina.	Risco de morte, prevenção de res-sangramento, necessidade de intervenções cirúrgicas, necessidade de transfusões de sangue ou frequência de eventos tromboembólicos.	11	Gastroenterologia
vangalen2015 ²⁶⁹	Pacientes submetidos a pequenas cirurgias dentárias, sendo eles alvo de doenças (hemofilia de doença de Von Willenbrand)	Dose: AT enxaguante bucal 50 mg/ml; IV AT 100 mg/ml; Oral AT 500mg e 1.000mg; (há doses especificadas para crianças); Comparação placebo, sem tratamento ou tratamento usual	Primários intervenção no sangramento pós-operatório; efeitos colaterais ou adversos. Secundários: número de episódios menores de sangramento pós-operatório; número de episódios que necessitaram de atendimento imediato; complicações exceto sangramento; duração do sangramento; quantidade de sangue em ml; necessidade e dose de fator de coagulação	2	Odontologia
weng2019 ²⁷⁰	Pacientes com TCE (todos os níveis de gravidade).	Ácido TA administrado por qualquer via e em qualquer dose após a admissão.	Desfecho primário: Efeitos no volume do hematoma e a necessidade de neurocirurgia. Desfechos secundários: Taxa de mortalidade e desfecho neurológico favorável	5	Neurologia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
xia2020 ²⁷¹	Pacientes gestantes.	Administração de doses variadas de TA em comparação ao grupo controle.	Perda total de sangue, intraoperatória perda de sangue, perda de sangue pós-operatória, número de HPP, HPP grave, necessidade de transfusão e efeitos adversos, como náuseas e vômitos, tonturas.	4	Obstetrícia
yates2019 ²⁷²	Pacientes cirúrgicos eletivos ou emergentes	ECRs com AT sistêmico (intravenoso ou oral) administrado no perioperatório	Desfecho primário: Descrição dos critérios de exclusão para os RCTs. Desfecho secundário: segurança do AT (eventos adversos relacionados ao uso do AT)	224	-
yokobori2020 ²⁷³	Todos os tipos de TCEs adultos	Administração inicial de AT dentro de 24 horas após a lesão. A dose e o método de administração do AT não foram limitados. Comparação com placebo ou não intervenção.	Desfecho Primário: mortalidade por qualquer causa e secundária, "importante" desfechos como desfechos neurológicos ruins (deficiência grave, estado vegetal e morte na Escala de Resultado de Glasgow), isquêmico ou tromboembólico complicações, e hemorrágico complicações;	7	Neurologia
zethtabachi2014 ²⁷⁴	Pacientes participantes do DE com ou em risco de doença intracraniana hemorragia (ICH) secundária a TCE.	Administração do AT em qualquer dose, via e tempo após o TCE. Administração de placebo de controle.	- Mortalidade -Progressão de ICH; - Efeito adversos graves (como eventos tromboembólicos).	2	Neurologia
zhang2018nov ²⁷ 5	Pacientes adultos (80%-100% mulheres) com melasma.	Ácido TA aplicado isoladamente (uso oral, tópico, injeção) ou combinado com ou sem adjuvante.	- Redução do índice de área e gravidade do melasma (MASI) e índice de melanina (MI) – Índice de eritema (EI) - Efeitos colaterais como reação gastrointestinal, oligomenorreia, hipopigmentação, erupção urticariforme e xerose de irritação da pele.	21	Dermatologia

ID	Participantes	Intervenção	Desfechos	Ensaio	Especialidade
zhou2017 ²⁷⁶	Pacientes com melasma	Medicamentos orais (incluindo ácido TA) para tratamento de melasma avaliados isoladamente ou em comparação um ao outro.	Índice de área e gravidade do melasma (MASI), o índice de área e gravidade do melasma modificado (mMASI), o índice de melanina ou avaliação fotográfica e clínica	8	Dermatologia

REFERÊNCIAS

1. ABRISHMI, A.; CHUNG, F.; WONG, J. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 56, n. 3, p. 202-12, Feb 2009. Disponível em: <<https://doi.org/dc3zz9>>.
2. ADLER MA, S. C. et al. Tranexamic Acid Is Associated With Less Blood Transfusion in Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 25, n. 1, p. 26-35, Feb 2011. Disponível em: <<https://doi.org/b3d66j>>.
3. ALAJMI, T. et al. Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss and blood transfusion in idiopathic scoliosis: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Spine Surgery**, v. 3, n. 4, p. 531-40, Dev 2017. Disponível em: <<https://doi.org/gcvsvxx>>.
4. ALSHRYDA, S. et al. Tranexamic acid in total knee replacement: A systematic review and meta-analysis. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 93-B, n. 12, p. 1577-85, Dec 2011. Disponível em: <<https://doi.org/dw7kfp>>.
5. ALSHRYDA, S. et al. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. **The Bone & Joint Journal**, v. 96-B, n. 8, p. 1005-15, Aug 2014. Disponível em: <<https://doi.org/f4gd>>.
6. AMER, K. et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Orthopaedic Fracture Surgery: A Meta-Analysis and Systematic Literature Review. **Journal of Orthopaedic Trauma**, v. 31, n. 10, p. 520-5, Oct 2017. Disponível em: <<https://doi.org/gb4brm>>.
7. BADEAUX, J.; HAWLEY, D. A Systematic Review of the Effectiveness of Intravenous Tranexamic Acid Administration in Managing Perioperative Blood Loss in Patients Undergoing Spine Surgery. **Journal of PeriAnesthesia Nursing**, v. 29, n. 6, p. 459-65, Dec 2014. Disponível em: <<https://doi.org/f6r3z8>>.
8. BAI, J. et al. Efficacy and safety of tranexamic acid usage in patients undergoing posterior lumbar fusion: a meta-analysis. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 20, n. 390, p. 1-11, Aug 2019. Disponível em: <<https://doi.org/f4gf>>.

9. BASKARAN, D. et al. Effect of tranexamic acid use on blood loss and thromboembolic risk in hip fracture surgery: systematic review and meta-analysis. **Hip International**, v. 28, n. 1, p. 3-10, Oct 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gdd9vx>>.
10. BELK, J. W. et al. Tranexamic Acid Use in Knee and Shoulder Arthroscopy Leads to Improved Outcomes and Fewer Hemarthrosis-Related Complications: A Systematic Review of Level I and II Studies. **Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery**, p. 1-11, Dec 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4gh>>.
11. BOX, H. N.; TISANO, B. S.; KHAZZAM, M. Tranexamic acid administration for anatomic and reverse total shoulder arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. **JSES Open Access**, v. 2, n. 1, p. 28-33, Mar 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4gm>>.
12. CARLESS, P. A. et al. Are antifibrinolytic drugs equivalent in reducing blood loss and transfusion in cardiac surgery? A meta-analysis of randomized head-to-head trials. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 19, n. 5, July 2005. Disponivel em: <<https://doi.org/bvtcsc>>.
13. CHAN, C. C.; CHAN, Y. Y.; TANWEER, F. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in tonsillectomy. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 270, p. 735-48, Feb 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/f4m59w>>.
14. CHEN, S. et al. The efficacy of topical tranexamic acid in total hip arthroplasty: a meta-analysis. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 17, n. 81, Feb 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f789bs>>.
15. CHEN, X. et al. Tranexamic Acid Treatment Decreases Hidden Blood Loss in Total Knee Arthroplasty. **American Journal of Therapeutics**, v. 23, n. 6, p. 1397-405, Nov/Dec 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f9dcgs>>.
16. CHEN, T.-P. et al. Comparison of the effectiveness and safety of topical versus intravenous tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 12, n. 11, Jan 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f9wf6c>>.
17. CHEN, X. et al. Oral vs intravenous tranexamic acid in total-knee arthroplasty and total hip arthroplasty. **Medicine**, v. 98, n. 20, May 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4gs>>.
18. CHERIYAN, T. et al. Efficacy of tranexamic acid on surgical bleeding in spine surgery: a meta-analysis. **The Spinal Journal**, v. 15, n. 4, p. 752-61, Apr 2015. Disponivel em: <<https://doi.org/f26rh3>>.

19. CID, J.; LOZANO, M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. **Transfusion**, v. 45, p. 1302-7, Aug 2005. Disponivel em: <<https://doi.org/cgpzkb>>.
20. DAI, W.-L. et al. Most Effective Regimen of Tranexamic Acid for Reducing Bleeding and Transfusions in Primary Total Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Journal of Knee Surgery**, v. 31, n. 7, p. 654-63, Aug 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4gv>>.
21. DAI, Z. et al. The effect of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion on off-pump coronary artery bypass surgery: A systematic review and cumulative meta-analysis. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 44, p. 23-31, Feb 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gcwjpr>>.
22. DERZONA, J. H. et al. Reducing red blood cell transfusion in orthopedic and cardiac surgeries with Antifibrinolytics: A laboratory medicine best practice systematic review and meta-analysis. **Clinical Biochemistry**, v. 71, p. 1-13, 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4gz>>.
23. DE VASCONCELLOS, S. J. D. A. et al. Topical application of tranexamic acid in anticoagulated patients undergoing minor oral surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 45, n. 1, p. 20-6, Jan 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f9npvm>>.
24. DU, Y.; FENG, C. The Efficacy of Tranexamic Acid on Blood Loss from Lumbar Spinal Fusion Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **World Neurosurgery**, v. 119, p. e228-e234, Nov 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gfk59t>>.
25. ELGAFY, H. et al. Are There Effective Measures to Decrease Massive Hemorrhage in Major Spine Fusion Surgery? **Spine**, v. 35, n. 9S, p. S47-S56, 2010. Disponivel em: <<https://doi.org/fmwnfm>>.
26. ENGELEN, E. T. et al. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, Jul 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gd27d8>>.
27. EUSTACHEA, G.; RIFFAUD, L. Reducing blood loss in pediatric craniosynostosis surgery by use of tranexamic acid. **Neurochirurgie**, v. 65, p. 302-9, 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4g4>>.
28. FARAONI, D. et al. Efficacy of tranexamic acid in paediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 42, p. 751-6, Apr 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/f4c6x5>>.

29. FARROW, L. S. et al. A systematic review of tranexamic acid in hip fracture surgery. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 82, n. 6, p. 1458-70, Dec 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f4g6>>.
30. FATIMA, N. et al. Advances in surgical hemostasis: a comprehensive review and meta-analysis on topical tranexamic acid in spinal deformity surgery. **Neurosurgical Review**, v. 44, p. 163-75, 2021. Disponivel em: <<https://doi.org/f4g7>>.
31. FILLINGHAM, Y. A. et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Network Meta-Analysis. **The Journal of Arthroplasty**, v. 33, n. 10, p. 3090-8, May 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gd9227>>.
32. FILLINGHAM, Y. A. et al. The Safety of Tranexamic Acid in Total Joint Arthroplasty: A Direct Meta-Analysis. **The Journal of Arthroplasty**, v. 33, n. 10, p. 3070-82, Oct 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gd95ng>>.
33. FRANCHINI, M. et al. Safety of intravenous tranexamic acid in patients undergoing major orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. **Blood Transfusion**, v. 16, p. 36-43, Jan 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hb>>.
34. FRANCHINI, M. et al. Safety and efficacy of tranexamic acid for prevention of obstetric haemorrhage: an updated systematic review and meta-analysis. **Blood Transfusion**, v. 16, p. 329-37, Jul 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/ggmx54>>.
35. FREMES, S. E. et al. Metaanalysis of Prophylactic Drug Treatment in the Prevention of Postoperative Bleeding. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 58, n. 6, p. 1580-8, Dec 1994. Disponivel em: <<https://doi.org/dvpqzz>>.
36. DE-JIE, F. et al. Use of intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Chinese Journal of Traumatology**, v. 16, n. 2, p. 67-76, 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/f4gx>>.
37. FU, Y. et al. Comparing efficacy and safety of 2 methods of tranexamic acid administration in reducing blood loss following total knee arthroplasty. **Medicine**, v. 95, n. 50, p. e5583, Dec 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f9gccm>>.
38. FUSCA, L. et al. The Effectiveness of Tranexamic Acid at Reducing Blood Loss and Transfusion Requirement for Women Undergoing Myomectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Obstetrics and Gynecology Canada**, v. 41, n. 8, p. 1185-92, Aug 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hc>>.

39. GANDHI, R. et al. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. **BMC Research Notes**, v. 184, n. 6, May 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/gb3ngf>>.
40. GAO, F. et al. Topical fibrin sealant versus intravenous tranexamic acid for reducing blood loss following total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Surgery**, v. 32, p. 31-7, Aug 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hf>>.
41. GAUSDEN, E. B. et al. Tranexamic Acid in Orthopaedic Trauma Surgery: A Meta-Analysis. **Journal of Orthopaedic Trauma**, v. 31, n. 10, p. 513-9, Oct 2017. Disponivel em: <<https://bit.ly/3fyftV0>>.
42. GEORGIEV, G. P. et al. Comparison of topical and intravenous administration of tranexamic acid for blood loss control during total joint replacement: Review of literature. **Journal of Orthopaedic Translation**, v. 13, p. 7-12, Apr 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hh>>.
43. GILL, J. B.; ROSENSTEIN, A. The Use of Antifibrinolytic Agents in Total Hip Arthroplasty. **The Journal of Arthroplasty**, v. 21, n. 6, p. 869-73, Sep 2006. Disponivel em: <<https://doi.org/crndh5>>.
44. GONG, M. et al. The Efficacy and Safety of Intravenous Tranexamic Acid in Reducing Surgical Blood Loss in Posterior Lumbar Interbody Fusion for the Adult: A Systematic Review and a Meta-Analysis. **World Neurosurgery**, v. 122, p. 559-68, Feb 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hk>>.
45. GUO, P. et al. Efficacy and safety of oral tranexamic acid in total knee arthroplasty. **Medicine**, v. 97, n. 18, p. e0587, May 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hn>>.
46. GUO, J. et al. Different dose regimes and administration methods of tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. **BMC Anesthesiology**, v. 19, n. 129, Jul 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hm>>.
47. GURUSAMY, K. S. et al. Pharmacological interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, Oct 2009. Disponivel em: <<https://doi.org/bhgrr8>>.
48. GURUSAMY, K. S. et al. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, Dec 2011. Disponivel em: <<https://doi.org/c8kv2f>>.
49. HABBAB, L. M.; SEMELHAGO, L.; LAMY, A. Topical Use of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. **The Thoracic and Cardiovascular Surgeon**, v. 68, n. 3, p. 212-8, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hp>>.

50. HAJ-YOUNES, B. et al. Tranexamic acid in hip fracture surgery: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Orthopaedic Surgery**, v. 28, n. 1, p. 1-6, Dec 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hq>>.
51. HAN, X. et al. Efficacy and safety of oral compared with intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after primary total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 19, n. 430, Dec 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hs>>.
52. HAN, Y.-H. et al. Is the combined application of both drain-clamping and tranexamic acid superior to the single use of either application in patients with total-knee arthroplasty? **Medicine**, v. 97, n. 36, p. e11573, Sep 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4ht>>.
53. HARIHARAN, D. et al. The Safety and Efficacy of Tranexamic Acid in Adult Spinal Deformity Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Drugs**, v. 79, p. 1679-88, Oct 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hv>>.
54. HARTLAND, A. W.; TEOH, K. H.; RASHID, M. S. The use of intra-operative tranexamic acid in shoulder surgery: Protocol for a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Surgery Protocols**, v. 22, p. 15-8, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hx>>.
55. HARTLAND, A. W.; TEOH, K. H.; RASHID, M. S. Clinical Effectiveness of Intraoperative Tranexamic Acid Use in Shoulder Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. **The American Journal of Sports Medicine**, 2021. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hw>>.
56. HE, P. et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Bilateral Total Knee Replacement: A Meta-Analysis and Systematic Review. **Medical Science Monitor**, v. 21, p. 3634-42, 2015. Disponivel em: <<https://doi.org/f7zq73>>.
57. HE, J. et al. The efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss in total shoulder arthroplasty: A meta-analysis. **Medicine**, v. 96, n. 37, p. e7880, Sep 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hz>>.
58. HENRY, D. A. et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, Mar 2011. Disponivel em: <<https://doi.org/bmcm75>>.
59. HENRY, J.; MCFARLAND, A. The effectiveness of tranexamic acid at reducing postoperative blood loss following cesarean section: a systematic review of quantitative evidence protocol. **JBIC Database of Systematic Reviews & Implementation Reports**, v. 13, n. 6, p. 72-81, 2015. Disponivel em: <<https://doi.org/f4h2>>.

60. HEYNS, M. et al. A Single Preoperative Dose of Tranexamic Acid Reduces Perioperative Blood Loss. **Annals of Surgery**, v. 273, n. 1, p. 75-81, Jan 2021. Disponivel em: <<https://doi.org/f4h3>>.
61. HO, K. M.; ISMAIL, H. Use of Intravenous Tranexamic Acid to Reduce Allogeneic Blood Transfusion in Total Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-analysis. **Anaesthesia and Intensive Care**, v. 31, n. 5, Oct 2003. Disponivel em: <<https://doi.org/f4h4>>.
62. HOUSTON, B. L. et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Major Non-Cardiac Surgeries at High Risk for Transfusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 34, n. 1, p. 51-62, Jan 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4h5>>.
63. HU, M.; LIU, Z.-B.; BI, G. Efficacy and safety of tranexamic acid in orthopaedic trauma surgery: a meta-analysis. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 23, p. 11025-31, Dec 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4h6>>.
64. HUANG, F. et al. The use of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: a meta-analysis. **Journal of Surgical Research**, v. 186, n. 1, p. 318-27, Jan 2014. Disponivel em: <<https://doi.org/f5kq3j>>.
65. HUANG, G.-P. et al. Tranexamic Acid Reduces Hidden Blood Loss in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Comparative Study and Meta-Analysis. **Medical Science Monitor**, v. 22, p. 797-802, 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f8cz5p>>.
66. HUI, S. et al. Can tranexamic acid conserve blood and save operative time in spinal surgeries? A meta-analysis. **The Spine Journal**, v. 18, p. 1325-37, 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4h8>>.
67. HUTTON, B. et al. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies. **British Medical Journal**, v. 345, p. e5798, Sep 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/gb3sc8>>.
68. KAGOMA, Y. K. et al. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: A systematic review of randomized trials. **Thrombosis Research**, v. 123, p. 687-96, 2009. Disponivel em: <<https://doi.org/c4hvmw>>.
69. KANG, H.; HWANG, S. H. Does topical application of tranexamic acid reduce intraoperative bleeding in sinus surgery during general anesthesia? **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 86, n. 1, p. 111-8, Jan-Feb 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4jf>>.

70. KARIMI, S. et al. Antifibrinolytic agents for paediatric scoliosis surgery: a systematic review and meta-analysis. **European Spine Journal**, v. 28, p. 1023-34, Feb 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4jg>>.
71. KER, K.; PRIETO-MERINO, D.; ROBERTS, I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the. **British Journal of Surgery**, v. 100, p. 1271-79, Sep 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/f4jj>>.
72. KER, K. et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. **British Medical Journal**, v. 344, p. e3054, May 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/gb3sbv>>.
73. KHAIR, S. et al. Exclusion criteria and adverse events in perioperative trials of tranexamic acid in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 66, p. 1240-50, 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4jm>>.
74. KIM, D. H. et al. Efficacy of Tranexamic Acid on Operative Bleeding in Endoscopic Sinus Surgery: A Meta-analysis and Systematic Review. **The Laryngoscope**, v. 129, n. 4, p. 800-7, Apr 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4jn>>.
75. KIRSCH, J. M. et al. Tranexamic Acid in Shoulder Arthroplasty A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 5, n. 9, p. e3, Sep 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f4jp>>.
76. KONGNYUY, E. J.; WIYSONGE, C. S. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids (Review). **The Cochrane Library**, n. 11, 2011. Disponivel em: <<https://doi.org/dc9vs7>>.
77. KUO, F.-C. et al. Intravenous tranexamic acid use in revision total joint arthroplasty: a meta-analysis. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 12, p. 3163-70, Sep 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4jq>>.
78. KUO, L.-T. et al. Tranexamic acid in total shoulder arthroplasty and reverse shoulder arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 19, n. 60, Feb 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4jr>>.
79. LAUPACIS, A.; FERGUSON, D. Drugs to Minimize Perioperative Blood loss in Cardiac Surgery: Meta-Analyses Using Perioperative Blood Transfusion As the Outcome. **Anesth Analg**, v. 85, p. 1258-67, 1997. Disponivel em: <<https://doi.org/bgqjjn>>.
80. LEVI, M. et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. **The Lancet**, v. 354, p. 1940-7, Dec 1999. Disponivel em: <<https://doi.org/btds3g>>.

81. LI, Z.-J. et al. Is tranexamic acid effective and safe in spinal surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. **European Spine Journal**, v. 22, p. 1950-7, 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/f499r6>>.
82. LI, G. et al. Efficacy of antifibrinolytic agents on surgical bleeding and transfusion requirements in spine surgery: a meta-analysis. **European Spine Journal**, v. 26, p. 140-54, Jan 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f9pcs5>>.
83. LI, J.; ZHANG, Z.; CHEN, J. Comparison of efficacy and safety of topical versus intravenous tranexamic acid in total hip arthroplasty: A meta-analysis. **Medicine**, v. 95, n. 36, p. e4689, Sep 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f4j3>>.
84. LI, G.-L.; LI, Y.-M. Oral tranexamic acid can reduce blood loss after total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis. **International Journal of Surgery**, v. 46, p. 27-36, Oct 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f4j2>>.
85. LI, J.-F. et al. Combined use of intravenous and topical versus intravenous tranexamic acid in primary total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis of randomised controlled trials. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 12, n. 22, Feb 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f9vr79>>.
86. LI, J. et al. Intra-articular vs. intravenous. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 15, n. 581, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4j4>>.
87. LIAO, L. et al. Tranexamic acid plus drain-clamping can reduce blood loss in total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Surgery**, v. 52, p. 334-41, Apr 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4j5>>.
88. LIN, C. et al. Is combined topical with intravenous tranexamic acid superior than topical, intravenous tranexamic acid alone and control groups for blood loss controlling after total knee arthroplasty: A meta-analysis. **Medicine**, v. 95, n. 51, p. e5344, Dec 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f9j4xf>>.
89. LIU, X.; LIU, J.; SUN, G. A comparison of combined intravenous and topical administration of tranexamic acid with intravenous tranexamic acid alone for blood loss reduction after total hip arthroplasty: A meta-analysis. **International Journal of Surgery**, v. 41, p. 34-43, May 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f4j9>>.
90. LIU, Y. et al. Comparison of intra-articular versus intravenous application of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Archives of Medical Science**, v. 13, n. 3, p. 533-40, 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/gbghz5>>.

91. LIU, Q. et al. Tranexamic acid versus aminocaproic acid for blood management after total knee and total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Surgery**, v. 54, p. 105-12, Jun 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4j7>>.
92. LIU, W.-B. et al. Comparison between epsilon-aminocaproic acid and tranexamic acid for total hip and knee arthroplasty: A meta-analysis. **Journal of Orthopaedic Surgery**, v. 28, n. 3, p. 1-6, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4j8>>.
93. LONGO, M. A.; CAVALHEIRO, B. T.; DE OLIVEIRA FILHO, G. R. Systematic review and meta-analyses of tranexamic acid use for bleeding reduction in prostate surgery. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 48, p. 32-8, Aug 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gdtn5x>>.
94. LU, V. M. et al. The Perioperative Efficacy and Safety of Antifibrinolytics in Adult Spinal Fusion Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. **Spine**, v. 43, n. 16, p. E949-58, Aug 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gdx484>>.
95. LU, V. M.; GOYAL, A.; DANIELS, D. J. Tranexamic Acid Decreases Blood Transfusion Burden in Open Craniosynostosis Surgery Without Operative Compromise. **The Journal of Craniofacial Surgery**, v. 30, n. 1, p. 120-6, Jan 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4kc>>.
96. LU, F. et al. What is the ideal route of administration of tranexamic acid in total knee arthroplasty? A meta-analysis based on randomized controlled trials. **Annals of Palliative Medicine**, v. 10, n. 2, Feb 2021. Disponivel em: <<https://doi.org/f4kb>>.
97. LUO, X.; HUANG, H.; TANG, X. Efficacy and safety of tranexamic acid for reducing blood loss in elderly patients with intertrochanteric fracture treated with intramedullary fixation surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica**, v. 54, n. 1, p. 4-14, Jan 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4kd>>.
98. MARTIN-HIRSCH, P. P.; KITCHENER, H. C. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 1999. Disponivel em: <<https://doi.org/dmtg48>>.
99. MCGUIRE, C. et al. Intraoperative Blood Loss and Postoperative Edema and Ecchymosis in Primary Elective Rhinoplasty. **JAMA Facial Plastic Surgery**, v. 21, n. 3, p. 191-8, Jan 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4kg>>.
100. MEI, A.; QIU, L. The efficacy of tranexamic acid for orthognathic surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. **International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery**, v. 48, n. 10, p. 1323-8, Oct 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/gfxd7r>>.

101. MENG, B. et al. Efficacy and safety of tranexamic acid combined with rivaroxaban in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Investigative Surgery**, Nov 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4kh>>.
102. MI, B. et al. Is combined use of intravenous and intraarticular tranexamic acid superior to intravenous or intraarticular tranexamic acid alone in total knee arthroplasty? A meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 12, n. 61, Apr 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f9542k>>.
103. MI, B. et al. Intra-articular versus intravenous tranexamic acid application in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery**, v. 137, p. 997-1009, Jul 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/gbp3xm>>.
104. MINA, S. H.; GARCIA-PERDOMO, H. A. Effectiveness of tranexamic acid for decreasing bleeding in prostate surgery: a systematic review and meta-analysis. **Central European Journal of Urology**, v. 71, p. 72-7, 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4kj>>.
105. MOSKAL, J. T.; CAPPS, S. G. Meta-analysis of Intravenous Tranexamic Acid in Primary Total Hip Arthroplasty. **Orthopedics**, v. 39, n. 5, p. e883-92, 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f9pjgq>>.
106. MOSKAL, J. T.; CAPPS, S. G. Intra-articular Tranexamic Acid in Primary Total Knee Arthroplasty: Meta-analysis. **The Journal of Knee Surgery**, v. 31, n. 1, p. 57-67, 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gcrszz>>.
107. MURPHY, G. J. et al. A randomized trial of tranexamic acid in combination with cell salvage plus a meta-analysis of randomized trials evaluating tranexamic acid in off-pump coronary artery bypass grafting. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 132, n. 3, p. 475-80, Sep 2006. Disponivel em: <<https://doi.org/dzhs2v>>.
108. MURPHY, G. R. F.; GLASS, G. E.; JAIN, A. The Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Cranio-Maxillofacial and Plastic Surgery. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 27, n. 2, p. 374-9, Mar 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f8m9p8>>.
109. NGAAGE, D. L.; BLAND, J. M. Lessons from aprotinin: is the routine use and inconsistent dosing of tranexamic acid prudent? Meta-analysis of randomised and large matched observational studies. **European Journal of Cardiothoracic Surgery**, v. 37, n. 6, p. 1375-83, Jun 2010. Disponivel em: <<https://doi.org/dwcs5v>>.

110. OLSEN, J. J. et al. Prevention of Bleeding in Orthognathic Surgery—A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 74, n. 1, p. 139-50, Jan 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f749vn>>.
111. OWATTANAPANICH, D.; UNGPRASERT, P.; OWATTANAPANICH, W. Efficacy of local tranexamic acid treatment for prevention of bleeding after dental procedures: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Dental Sciences**, v. 14, n. 1, p. 21-6, Mar 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4kt>>.
112. PANTELI, M. et al. Topical tranexamic acid in total knee replacement: A systematic review and meta-analysis. **The Knee**, v. 20, n. 5, p. 300-9, Oct 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/gf2vpz>>.
113. PEREL, P.; KER, K.; URIBE, C. H. M. Tranexamic acid for reducing mortality in emergency and urgent surgery. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, Jan 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/gbdfc8>>.
114. PING, W.-D. et al. Role of tranexamic acid in nasal surgery: A systemic review and meta-analysis of randomized control trial. **Medicine**, v. 98, n. 16, p. e15202, Apr 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4kw>>.
115. PINZÓN-FLOREZ, C. E.; CAÑAS, K. M. V.; QUIJANO, D. M. D. Efectividad del ácido tranexámico en las pérdidas sanguíneas perioperatorias en la artroplastia de cadera: revisión sistemática de la literatura y metaanálisis. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación**, v. 62, n. 5, p. 253-64, May 2015. Disponivel em: <<https://doi.org/f2xx8p>>.
116. PUNDIR, V. et al. Role of tranexamic acid in endoscopic sinus surgery - a systematic review and meta-analysis. **Rhinology**, v. 51, n. 4, p. 291-7, Dec 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/f4k2>>.
117. QI, Y.-M. et al. The efficacy and safety of intravenous tranexamic acid in hip fracture surgery: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Orthopaedic Translation**, v. 19, p. 1-11, Oct 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4k3>>.
118. RIAZ, O. et al. Epsilon-aminocaproic acid versus tranexamic acid in total knee arthroplasty: a meta-analysis study. **Journal of Orthopaedics and Traumatology**, v. 20, n. 28, 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4k7>>.
119. SADIGURSKY, D.; ARAUJO, L. M.; FERNANDES, R. J. C. Efficacy of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss in Total Knee Arthroplasty. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 26, n. 1, p. 63-3, 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4k9>>.

120. SAMPAIO, A. M. et al. Efficacy and safety of antifibrinolytics in oncological surgery: a systematic review and meta-analysis. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 69, n. 5, p. 484-92, 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4mb>>.
121. SAMY, A. et al. Perioperative nonhormonal pharmacological interventions for bleeding reduction during open and minimally invasive myomectomy: a systematic review and network meta-analysis. **Fertility and Sterility**, v. 113, n. 1, p. 224-39, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4mc>>.
122. SANTANDER, M. J.; ROSENBAUM, A.; WINTER, M. Topical tranexamic acid for spontaneous epistaxis. **Medwave**, v. 18, n. 8, p. e7371, 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4md>>.
123. SCHOUTEN, E. S. et al. The effect of aprotinin, tranexamic acid, and aminocaproic acid on blood loss and use of blood products in major pediatric surgery: A meta-analysis. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 10, n. 2, 2009. Disponivel em: <<https://doi.org/chz53r>>.
124. SHANG, J. et al. Combined intravenous and topical tranexamic acid versus intravenous use alone in primary total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. **International Journal of Surgery**, v. 36, p. 324-9, 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f4mf>>.
125. SHEMSHAKI, H. et al. One step closer to sparing total blood loss and transfusion rate in total knee arthroplasty: a meta-analysis of different methods of tranexamic acid administration. **Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery**, v. 135, p. 573-88, 2015. Disponivel em: <<https://doi.org/f65s3f>>.
126. SHIN, Y.-S. et al. Intravenous versus topical tranexamic acid administration in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, v. 25, p. 3585-95, 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f4mg>>.
127. SHRESTHA, I. K. et al. The efficacy and safety of high-dose tranexamic acid in adolescent idiopathic scoliosis: a meta-analysis. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 16, n. 53, 2021. Disponivel em: <<https://doi.org/f4mh>>.
128. SIMONAZZI, G. et al. Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 95, p. 28-37, 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/ggwmnh>>.
129. SIOTOU, K. et al. The Role of Antifibrinolytics in Reducing Blood Loss During Craniofacial or Orthognathic Surgical Procedures: A Meta-Analysis. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 77, n. 6, p. 1245-60, Jun 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/gft7w5>>.

130. SONG, G. et al. Tranexamic Acid Reducing Blood Transfusion in Children Undergoing Craniostylosis Surgery. **The Journal of Craniofacial Surgery**, v. 24, n. 1, Jan 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/ggv68r>>.
131. SONG, G. et al. The effect of tranexamic acid on blood loss in orthognathic surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology**, v. 115, n. 5, p. 595-600, May 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/f4mj>>.
132. SRIDHARAN, K.; SIVARAMAKRISHNAN, G. Tranexamic acid in total hip arthroplasty: A recursive cumulative meta-analysis of randomized controlled trials and assessment of publication bias. **Journal of Orthopaedics**, v. 14, n. 3, p. 323-8, Sep 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f4mk>>.
133. SRIDHARAN, K.; SIVARAMAKRISHNAN, G. Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: Mixed Treatment Comparisons and Recursive Cumulative Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials and Cohort Studies. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 122, p. 111-9, Jan 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gcrrzj>>.
134. SRIDHARAN, K.; SIVARAMAKRISHNAN, G. Tranexamic acid in total hip arthroplasty: Mixed treatment comparisons of randomized controlled trials and cohort studies. **Journal of Orthopaedics**, v. 15, p. 81-8, Mar 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gdcrtf>>.
135. STORTROEN, N. E.; TUBOG, T. D.; SHAFFER, S. K. Prophylactic Tranexamic Acid in High-Risk Patients Undergoing Cesarean Delivery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **American Association of Nurse Anesthetists Journal**, v. 88, n. 4, p. 274-80, Aug 2020. Disponivel em: <<https://bit.ly/2OiY0pW>>.
136. SUKEIK, M. et al. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 93-B, n. 1, p. 39-46, 2011. Disponivel em: <<https://doi.org/fq7jk4>>.
137. SUKEIK, M. et al. The effect of tranexamic acid on wound complications in primary total Hip Arthroplasty: A meta-analysis. **The Surgeon**, v. 18, n. 1, p. 53-61, Feb 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4mn>>.
138. SUN, X.; DONG, Q.; ZHANG, Y.-G. Intravenous versus topical tranexamic acid in primary total hip replacement: A systemic review and meta-analysis. **International Journal of Surgery**, v. 32, p. 10-8, Aug 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f4f8>>.
139. SUN, C.-X. et al. Efficiency and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total shoulder arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 96, n. 22, p. e7015, Jun 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f99gfj>>.

140. SUN, Y.; JIANG, C.; LI, Q. A systematic review and meta-analysis comparing combined intravenous and topical tranexamic acid with intravenous administration alone in THA. **PLoS ONE**, v. 12, n. 10, p. e0186174, Oct 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/gb2kmc>>.
141. SUN, L.; AN, H.; FENG, Y. Intravenous Tranexamic Acid Decreases Blood Transfusion in Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery: A Meta-analysis. **The Heart Surgery Forum**, v. 23, n. 1, Feb 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4mq>>.
142. SUN, L.; GUO, R.; FENG, Y. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Bimaxillary Orthognathic Surgery. **Plastic Surgery**, v. 28, n. 2, p. 94-104, May 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4mp>>.
143. TAKAGI, H. et al. Aprotinin increases mortality as compared with tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized head-to-head trials. **Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery**, v. 9, n. 1, p. 98-101, Jul 2009. Disponivel em: <<https://doi.org/bbftxd>>.
144. TAKAGI, H.; ANDO, T.; UMEMOTO, T. Seizures associated with tranexamic acid for cardiac surgery: a meta-analysis of randomized and non-randomized studies. **The Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 58, n. 4, p. 633-41, aUG 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f4mr>>.
145. TAN, J. et al. A meta-analysis of the effectiveness and safety of using tranexamic acid in primary unilateral total knee arthroplasty. **Journal of Surgical Research**, v. 184, n. 2, p. 880-7, Oct 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/f49r2d>>.
146. TEOH, W. Y. et al. Prophylactic Topical Tranexamic Acid Versus Placebo in Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. **Annals of Surgery**, v. 272, n. 4, p. 676-83, Apr 2021. Disponivel em: <<https://doi.org/f4ms>>.
147. TIAN, P. et al. The efficacy and safety of tranexamic acid in revision total knee arthroplasty: a meta-analysis. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 18, n. 272, 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/gbjt7q>>.
148. TOPSOEE, M. F. et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of prophylactic tranexamic acid treatment in major benign uterine surgery. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 136, n. 2, p. 120-7, 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f9mthb>>.
149. DE VASCONCELLOS, S. J. D. A. et al. Preoperative Tranexamic Acid for Treatment of Bleeding, Edema, and Ecchymosis in Patients Undergoing Rhinoplasty: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery**, v. 144, n. 9, p. 816-23, Sep 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4gw>>.

150. WANG, H.; SHEN, B.; ZENG, Y. Comparison of topical versus intravenous tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled and prospective cohort trials. **The Knee**, v. 21, n. 6, p. 987-93, Dec 2014. Disponivel em: <<https://doi.org/f4m9>>.
151. WANG, C. et al. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: A systemic review and meta-analysis. **International Journal of Surgery**, v. 15, p. 134-9, Mar 2015. Disponivel em: <<https://doi.org/gf4bxt>>.
152. WANG, H.; SHEN, B.; ZENG, Y. Blood Loss and Transfusion After Topical Tranexamic Acid Administration in Primary Total Knee Arthroplasty. **Orthopedics**, v. 38, n. 11, p. e1007-16, Nov 2015. Disponivel em: <<https://doi.org/f753p3>>.
153. WANG, H.-Y. et al. Tranexamic acid and blood loss during and after cesarean section: a meta-analysis. **Journal of Perinatology**, v. 35, p. 818-25, Oct 2015. Disponivel em: <<https://doi.org/f7sww7>>.
154. WANG, M.; ZHENG, X.-F.; JIANG, L.-S. Efficacy and Safety of Antifibrinolytic Agents in Reducing Perioperative Blood Loss and Transfusion Requirements in Scoliosis Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE**, v. 10, n. 9, Sep 2015. Disponivel em: <<https://doi.org/f4nb>>.
155. WANG, W.; YU, J. Tranexamic acid reduces blood loss in intertrochanteric fractures: A meta-analysis from randomized controlled trials. **Medicine**, v. 96, n. 52, p. e9396, Dec 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f4nc>>.
156. WANG, Z.; SHEN, X. The efficacy of combined intra-articular and intravenous tranexamic acid for blood loss in primary total knee arthroplasty: A meta-analysis. **Medicine**, v. 96, n. 42, p. e8123, Oct 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/gcp4fh>>.
157. WANG, Y.; LIU, S.; HE, L. Prophylactic use of tranexamic acid reduces blood loss and transfusion requirements in patients undergoing cesarean section: A meta-analysis. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 45, n. 8, p. 1562-75, Jun 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4nd>>.
158. WANG, Z. et al. Can tranexamic acid reduce the blood transfusion rate in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy? A systematic review and meta-analysis. **Journal of International Medical Research**, v. 4814, p. 1-10, Apr 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4f7>>.
159. WENG, K. et al. The effectiveness and safety of tranexamic acid in bilateral total knee arthroplasty: A meta-analysis. **Medicine**, v. 95, n. 39, p. e4960, 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f4nf>>.

160. WU, Q. et al. Is tranexamic acid clinically effective and safe to prevent blood loss in total knee arthroplasty? A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. **European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology**, v. 25, p. 525-41, 2015. Disponivel em: <<https://doi.org/f4nh>>.
161. WU, Y. et al. Tranexamic acid reduces blood loss and transfusion requirements in primary simultaneous bilateral total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, v. 28, n. 7, p. 501-8, Oct 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/gcrgr2>>.
162. WU, Y.-G. et al. Tranexamic Acid Plus Low-dose Epinephrine Reduces Blood Loss in Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-analysis. **Orthopaedic Surgery**, v. 10, n. 4, p. 287-95, 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4nj>>.
163. XIAO, C. et al. Is intravenous tranexamic acid effective and safe during hip fracture surgery? An updated meta-analysis of randomized controlled trials. **Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery**, v. 139, p. 893-902, 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4nm>>.
164. XIE, J. et al. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty: An updated meta-analysis. **Thrombosis Research**, v. 153, p. 28-36, May 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/gbhdkn>>.
165. XIN, W.-Q. et al. Intravenous tranexamic acid reduces blood transfusions in revision total hip arthroplasty: a meta-analysis. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 8, n. 11, p. 917-28, Aug 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4nn>>.
166. XING, F. et al. Postoperative outcomes of tranexamic acid use in geriatric trauma patients treated with proximal femoral intramedullary nails: A systematic review and meta-analysis. **Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research**, v. 106, n. 1, p. 117-26, Feb 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4np>>.
167. XIONG, Z. et al. Comparison of Intravenous versus Topical Tranexamic Acid in Nondeformity Spine Surgery: A Meta-Analysis. **BioMed Research International**, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4nq>>.
168. XU, X. et al. Topical administration of tranexamic acid in total hip arthroplasty: A meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Drug Discoveries & Therapeutics**, v. 9, n. 3, p. 173-7, 2015. Disponivel em: <<https://doi.org/f4nv>>.
169. XU, R. et al. Quantitative efficacy of topical administration of tranexamic acid on postoperative bleeding in total knee arthroplasty. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, n. 11, p. 2485-93, 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f4nr>>.

170. XU, Y. et al. The efficiency and safety of oral tranexamic acid in total hip arthroplasty: A meta-analysis. **Medicine**, v. 98, n. 46, p. e17796, Nov 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4nw>>.
171. XU, S. et al. The safest and most efficacious route of tranexamic acid administration in total joint arthroplasty: A systematic review and network meta-analysis. **Thrombosis Research**, v. 176, p. 61-6, Apr 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4ns>>.
172. YANG, Z.-G.; CHEN, W.-P.; WU, L.-D. Effectiveness and Safety of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss in Total Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. **The Journal of Bone & Joint Surgery**, v. 94, n. 13, p. 1153-9, Jul 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/gf2vgj>>.
173. YANG, B. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Perioperative Intravenous Tranexamic Acid Use in Spinal Surgery. **PLoS ONE**, v. 8, n. 2, p. e55436, Feb 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/f4nz>>.
174. YANG, L.; DU, S.; SUN, Y. Is combined topical and intravenous tranexamic acid superior to single use of tranexamic acid in total joint arthroplasty? A meta-analysis from randomized controlled trials. **Medicine**, v. 96, n. 30, p. e7609, Jul 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f4n2>>.
175. YAO, R.-Z. et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss of Lower Extremity Osteotomy in Peri-acetabulum and High Tibia: A Systematic Review and Meta-analysis. **Orthopaedic Surgery**, v. 11, n. 4, p. 545-51, 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4n3>>.
176. YAO, Y.-T.; HE, L.-X.; TAN, J.-C. The effect of tranexamic acid on the values of activated clotting time in patients undergoing cardiac surgery: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 67, Dec 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4n4>>.
177. YE, W. et al. The optimal regimen of oral tranexamic acid administration for primary total knee/hip replacement: a meta-analysis and narrative review of a randomized controlled trial. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 15, n. 457, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4n6>>.
178. YERNENI, K. et al. Topical tranexamic acid in spinal surgery: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 61, p. 114-9, Nov 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4n7>>.
179. YOON, B.-H. et al. Optimal use of tranexamic acid for total hip arthroplasty: A network meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 13, n. 10, Oct 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gfh4vc>>.

180. YU, X. et al. Safety and Efficacy of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty. **Medical Science Monitor**, v. 21, p. 3095-103, 2015. Disponivel em: <<https://doi.org/f7tfz6>>.
181. YU, B.-F. et al. Tranexamic acid decreases blood loss in shoulder arthroplasty: A meta-analysis. **Medicine**, v. 96, n. 33, p. e7762, Aug 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/gbrmd4>>.
182. YU, Z.; YAO, L.; YANG, Q. Tranexamic acid plus diluted-epinephrine versus tranexamic acid alone for blood loss in total joint arthroplasty: A meta-analysis. **Medicine**, v. 96, n. 24, p. e7095, Jun 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f4pb>>.
183. YU, X. et al. The efficacy and safety of tranexamic acid in the treatment of intertrochanteric fracture: an updated meta-analysis of 11 randomized controlled trials. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 50, p. 243-57, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4n9>>.
184. YUAN, Q.-M.; ZHAO, Z.-H.; XU, B.-S. Efficacy and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in scoliosis surgery: a systematic review and meta-analysis. **European Spine Journal**, v. 26, p. 131-9, 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f9nphr>>.
185. YUAN, L. et al. Efficacy and safety of antifibrinolytic agents in spinal surgery: a network meta-analysis. **Chinese Medical Journal**, v. 132, n. 5, p. 577-88, Mara 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4pc>>.
186. YUE, C. et al. Effect of Topical Tranexamic Acid in Reducing Bleeding and Transfusions in TKA. **Orthopedics**, v. 38, n. 5, May 2015. Disponivel em: <<https://doi.org/f7tf8>>.
187. ZHANG, H. et al. The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, v. 20, p. 1742-52, 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/drkd2n>>.
188. ZHANG, F. et al. Effectiveness of tranexamic acid in reducing blood loss in spinal surgery: a meta-analysis. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 15, n. 448, Dec 2014. Disponivel em: <<https://doi.org/f8mdrc>>.
189. ZHANG, Y. et al. Safety and Efficacy of Intra-articular Injection of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty. **Orthopedics**, v. 37, n. 9, p. e775-82, Sep 2014. Disponivel em: <<https://doi.org/f6p4x9>>.
190. ZHANG, P. et al. Intravenous versus topical tranexamic acid in primary total hip replacement: A meta-analysis. **Medicine**, v. 95, n. 50, p. e5573, Dec 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f9gg95>>.

191. ZHANG, H. et al. Is combined topical and intravenous tranexamic acid superior to intravenous tranexamic acid alone for controlling blood loss after total hip arthroplasty? A meta-analysis. **Medicine**, v. 96, n. 21, p. e6916, May 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f4pf>>.
192. ZHANG, L.-K. et al. Comparison of oral versus intravenous application of tranexamic acid in total knee and hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Surgery**, v. 45, p. 77-84, Sep 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f4ph>>.
193. ZHANG, L.-K. et al. The efficacy of tranexamic acid using oral administration in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 12, n. 159, Oct 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/gchtzg>>.
194. ZHANG, P. et al. Efficacy and safety of intravenous tranexamic acid administration in patients undergoing hip fracture surgery for hemostasis. **Medicine**, v. 96, n. 21, p. e6940, May 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f973hs>>.
195. ZHANG, P.; LI, J.; WANG, X. Combined versus single application of tranexamic acid in total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. **International Journal of Surgery**, v. 43, p. 171-80, Jul 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f4pk>>.
196. ZHANG, X.-Q.; NI, J.; GE, W.-H. Combined use of intravenous and topical versus intravenous tranexamic acid in primary total joint arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. **International Journal of Surgery**, v. 38, p. 15-20, Feb 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f4pm>>.
197. ZHANG, Y.; ZHANG, J.-W.; WANG, B.-H. Efficacy of tranexamic acid plus drain-clamping to reduce blood loss in total knee arthroplasty: A meta-analysis. **Medicine**, v. 96, n. 26, p. e7363, Jun 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/gbjvwp>>.
198. ZHANG, P. et al. A systematic review of tranexamic acid usage in patients undergoing femoral fracture surgery. **Clinical Interventions in Aging**, v. 13, p. 1579-91, Sep 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4pj>>.
199. ZHANG, Y. et al. The safety and efficiency of intravenous administration of tranexamic acid in coronary artery bypass grafting (CABG): a meta-analysis of 28 randomized controlled trials. **BMC Anesthesiology**, v. 19, n. 104, Jun 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4pn>>.
200. ZHANG, Y. et al. Does Tranexamic Acid Improve Bleeding, Transfusion, and Hemoglobin Level in Patients Undergoing Multilevel Spine Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. **World Neurosurgery**, v. 127, p. 289-301, Jul 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4pp>>.

201. ZHANG, Y. et al. Hemostatic effect of tourniquet combined with tranexamic acid in total knee arthroplasty: a network meta-analysis. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 15, n. 530, Nov 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4pq>>.
202. ZHAO, H. et al. Comprehensive assessment of tranexamic acid during orthognathic surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 47, n. 4, p. 592-601, Apr 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4pr>>.
203. ZHAO-YU, C. et al. Reduced blood loss after intra-articular tranexamic acid injection during total knee arthroplasty: a meta-analysis of the literature. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, v. 22, p. 3181-90, Dec 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/f6q692>>.
204. ZHONG, J. et al. The Perioperative Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Adolescent Idiopathic Scoliosis. **World Neurosurgery**, v. 129, p. e726-32, Sep 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4ps>>.
205. ZHOU, X.-D. et al. Do we really need tranexamic acid in total hip arthroplasty? A meta-analysis of nineteen randomized controlled trials. **Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery**, v. 133, p. 1017-27, 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/f42mv3>>.
206. ZHOU, X.-D. et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in elderly patients with intertrochanteric fracture: An updated meta-analysis. **World Journal of Clinical Cases**, v. 7, n. 11, p. 1302-14, Jun 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4pt>>.
207. ZHU, Q. et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid for Blood Salvage in Intertrochanteric Fracture Surgery: A Meta-Analysis. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 24, n. 8, p. 1189-98, Jun 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4pv>>.
208. AGERON, F.-X. et al. Effect of tranexamic acid by baseline risk of death in acute bleeding patients: a meta-analysis of individual patient-level data from 28 333 patients. **British Journal of Anaesthesia**, v. 124, n. 6, p. 676-83, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4f9>>.
209. ALAM, A.; CHOI, S. Prophylactic Use of Tranexamic Acid for Postpartum Bleeding Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 29, n. 4, p. 231-41, Oct 2015. Disponivel em: <<https://doi.org/f7sww4>>.
210. BAHAROGLU, M. I. et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/gbdqsp>>.

211. BENIPAL, S. et al. Mortality and Thrombosis in Injured Adults Receiving Tranexamic Acid in the Post-CRASH-2 Era. **Western Journal of Emergency Medicine**, v. 20, n. 3, p. 444, May 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4gj>>.
212. BENNETT, C. et al. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2014. Disponivel em: <<https://doi.org/f4gk>>.
213. BRIDWELL, R. E.; APRIL, M. D.; LONG, B. Does Oral or Topical Tranexamic Acid Control Bleeding From Epistaxis? **Annals of Emergency Medicine**, v. 74, n. 2, p. 300-2, Aug 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4gp>>.
214. BRYANT-SMITH, A. C. et al. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4gq>>.
215. JEREMY W. CANNON, J. W. et al. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, v. 82, n. 3, p. 605-17, Mar 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f9xvkj>>.
216. CHEN, H.; CHEN, M. The efficacy of tranexamic acid for brain injury: A meta-analysis of randomized controlled trials. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 38, n. 2, p. 364-70, Feb 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4gr>>.
217. CHORNENKIA, N. L. J. et al. Risk of venous and arterial thrombosis in non-surgical patients receiving systemic tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis. **Thrombosis Research**, v. 179, p. 81-6, Jul 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/gf6k79>>.
218. CORTE, L. D. et al. Tranexamic acid for treatment of primary postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 33, n. 5, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4gt>>.
219. DU, C.-N. et al. The effect of tranexamic acid in patients with TBI: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Chinese Neurosurgical Journal**, v. 6, n. 14, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4g2>>.
220. EL-MENYAR, A. et al. Efficacy of prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients: A meta-analysis of the randomized controlled trials. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 36, n. 6, p. 1079-87, Jun 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4g3>>.

221. ESTCOURT, L. J. et al. Antifibrinolytics (lysine analogues) for the prevention of bleeding in people with haematological disorders. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f8gz95>>.
222. FARAONI, D. et al. Efficacy and safety of tranexamic acid administration for the prevention and/or the treatment of post-partum haemorrhage: A systematic review with meta-analysis. **Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation**, v. 33, n. 11, p. 563-71, Nov 2014. Disponivel em: <<https://doi.org/f4g5>>.
223. FERRER, P. et al. Anti-fibrinolytic agents in post partum haemorrhage: a systematic review. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 9, 2009. Disponivel em: <<https://doi.org/bzw7pg>>.
224. FISCHER, K. et al. Reversing Bleeding Associated With Antiplatelet Use: The Role of Tranexamic Acid. **Cureus**, v. 12, n. 9, p. e10290, Sep 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4g8>>.
225. FLORES, S.; AVILÉS, C.; RADA, G. Is tranexamic acid effective for acute upper gastrointestinal bleeding? **Medwave**, v. 15, n. 3, p. e6330, 2015. Disponivel em: <<https://doi.org/f4g9>>.
226. GAO, B. et al. Tranexamic Acid Inhibits Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage and Traumatic Brain Injury. Does Blood Pressure Play a Potential Role? A Meta-Analysis from Randomized Controlled Trials. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 30, n. 1, Jan 2021. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hd>>.
227. GAYET-AGERON, A. et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. **The Lancet**, v. 391, n. 10116, p. 125-32, Jan 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gcv4h4>>.
228. GHARAIBEH, A. et al. Medical interventions for traumatic hyphema. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hj>>.
229. GLUDD, L. L.; KLINGENBERG, S. L.; LANGHOLZ, S. E. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 27, n. 9, p. 752-8, 2008. Disponivel em: <<https://doi.org/cfzvq5>>.
230. GLUUD, L. L.; KLINGENBERG, S. L.; LANGHOLZ, E. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/fzmpmm>>.

231. GOTTLIEB, M.; DEMOTT, J. M.; PEKSA, G. D. Topical Tranexamic Acid for the Treatment of Acute Epistaxis: A Systematic Review and Meta-analysis. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 53, n. 6, p. 652-7, 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/gf4bxv>>.
232. HALDERMAN, A. A. et al. Medical treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an evidence-based review. **International Forum of Allergy & Rhinology**, v. 8, n. 6, p. 713-28, 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4hr>>.
233. HEESEN, M. et al. Prophylactic tranexamic acid in parturients at low risk for post-partum haemorrhage: systematic review and meta-analysis. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 58, n. 9, p. 1075-85, 2014. Disponivel em: <<https://doi.org/f6j4zp>>.
234. HENRY, D. A.; O'CONNELL, D. L. Effects of fibrinolytic inhibitors on mortality from upper gastrointestinal haemorrhage. **British Medical Journal**, v. 298, n. 6681, p. 1142-6, Apr 1989. Disponivel em: <<https://doi.org/bnh9gp>>.
235. HU, W. et al. Tranexamic Acid in Cerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis and Systematic Review. **CNS Drugs**, v. 33, p. 327-36, Apr 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4h7>>.
236. HUANG, B. et al. Influence of tranexamic acid on cerebral hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 171, p. 174-8, 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gdx7fx>>.
237. JULY, J.; PRANATA, R. Tranexamic acid is associated with reduced mortality, hemorrhagic expansion, and vascular occlusive events in traumatic brain injury – meta-analysis of randomized controlled trials. **BMC Neurology**, v. 20, n. 119, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4jb>>.
238. KAMAL, F. et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in acute upper gastrointestinal bleeding: meta-analysis of randomised controlled trials. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 55, n. 12, p. 1390-7, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4jc>>.
239. KAMHIEH, Y.; FOX, H. Tranexamic acid in epistaxis: a systematic review. **Clinical Otolaryngology**, v. 41, n. 6, p. 771-6, Dec 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f4jd>>.
240. KER, K. et al. Avoidable mortality from giving tranexamic acid to bleeding trauma patients: an estimation based on WHO mortality data, a systematic literature review and data from the CRASH-2 trial. **BMC Emergency Medicine**, v. 12, n. 3, 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/gb3xqr>>.

241. KER, K.; BEECHER, D.; ROBERTS, I. Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, Jul 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/gbdw5d>>.
242. KER, K.; SHAKUR, H.; ROBERTS, I. Does tranexamic acid prevent postpartum haemorrhage? A systematic review of randomised controlled trials. **BJOG**, v. 123, n. 11, p. 1745-52, 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f4jh>>.
243. KIM, H. J. et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Melasma: A Meta-analysis and Systematic Review. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 97, n. 7, p. 776-81, 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/gbq76v>>.
244. KOLKHIR, P. et al. Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 143, n. 2, p. 458-66, Feb 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/gjj5c5>>.
245. LAWATI, K. A. et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in acute traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. **Intensive Care Medicine**, v. 47, p. 14-27, 2021. Disponivel em: <<https://doi.org/f4jw>>.
246. LEE, P.-L. et al. Tranexamic acid for gastrointestinal bleeding: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. **The American Journal of Emergency Medicine**, Aug 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4jx>>.
247. LI, C. et al. Is prophylactic tranexamic acid administration effective and safe for postpartum hemorrhage prevention? A systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 96, n. 1, p. e5653, Jan 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f4jz>>.
248. LIN, Z.; XIAOYI, Z. Tranexamic acid-associated seizures: A meta-analysis. **Seizure**, v. 36, p. 70-3, Mar 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/f8krz5>>.
249. MASUZAWA, Y. et al. Prophylactic management of postpartum haemorrhage in the third stage of labour: an overview of systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 7, n. 156, 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4kf>>.
250. MATTESON, K. A. et al. Nonsurgical Management of Heavy Menstrual Bleeding: A Systematic Review. **Obstetrics & Gynecology**, v. 121, n. 3, p. 632-43, Mar 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/f43xpx>>.
251. MOEN, C. A.; BURRELL, A.; DUNNING, J. Does tranexamic acid stop haemoptysis? **Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery**, v. 17, p. 991-4, 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/f4kk>>.
252. MONTROY, J. et al. The efficacy and safety of topical tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 32, n. 3, p. 165-78, Jul 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gdwzpz>>.

253. MORALES-CANÉ, I.; LÓPEZ-SOTO, P. J.; RODRÍGUEZ-BORREGO, M. A. Ácido tranexámico en pacientes con traumatismo en servicios de urgencias y emergencias: revisión sistemática y metanálisis / Tranexamic acid in trauma patients in the emergency department: systematic review and meta-analysis. **Emergencias**, v. 31, p. 261-9, 2019. Disponible em: <<https://bit.ly/3wktg9a>>.
254. MOUSA, H. A. et al. Treatment for primary postpartum haemorrhage. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2014. Disponible em: <<https://doi.org/ggmx62>>.
255. NAOULOU, B.; TSAI, M. C. Efficacy of tranexamic acid in the treatment of idiopathic and non-functional heavy menstrual bleeding: A systematic review. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 91, n. 5, p. 529-34, 2012. Disponible em: <<https://doi.org/fzwc4d>>.
256. NISHIDA, T.; KINOSHITA, T.; YAMAKAWA, K. Tranexamic acid and trauma-induced coagulopathy. **Journal of Intensive Care**, v. 5, 2017. Disponible em: <<https://doi.org/f4kr>>.
257. NOVIKOVA, N.; HOFMEYR, G. J. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2010. Disponible em: <<https://doi.org/dht2f8>>.
258. NOVIKOVA, N.; HOFMEYR, G. J.; CLUVER, C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2015. Disponible em: <<https://doi.org/f7jrpr>>.
259. PEITSIDIS, P.; KADIR, R. A. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 12, n. 4, p. 503-16, 2011. Disponible em: <<https://doi.org/dtbtzd>>.
260. PEITSIDIS, P.; KOUKOULOMATI, A. Tranexamic acid for the management of uterine fibroid tumors: A systematic review of the current evidence. **World Journal of Clinical Cases**, v. 2, n. 12, p. 893-8, Dec 2014. Disponible em: <<https://doi.org/f4kv>>.
261. PRUTSKY, G. et al. Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2016. Disponible em: <<https://doi.org/f9f9nb>>.
262. RAY, S.; RAY, A. Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2014. Disponible em: <<https://doi.org/f4k6>>.

263. ROSS, J.; SALMAN, R. A.-S. The frequency of thrombotic events among adults given antifibrinolytic drugs for spontaneous bleeding: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. **Current Drug Safety**, v. 7, n. 1, p. 44-54, 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/f3z4bk>>.
264. SACCONI, G. et al. Prophylactic use of tranexamic acid after vaginal delivery reduces the risk of primary postpartum hemorrhage. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 33, n. 19, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4k8>>.
265. SHAKUR, H. et al. Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gdbmpc>>.
266. SOLEMAN, J.; NOCERA, F.; MARIANI, L. The conservative and pharmacological management of chronic subdural haematoma: a systematic review. **Swiss Medical Weekly**, v. 147, p. w14398, 2017. Disponivel em: <<https://bit.ly/39yrGGJ>>.
267. TSAI, Y.-S. et al. Effects of Tranexamic Acid on Hemoptysis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Clinical Drug Investigation**, v. 40, p. 789-97, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4mv>>.
268. TWUM-BARIMAH, E. et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of tranexamic acid in upper gastrointestinal bleeding. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 51, n. 11, p. 1004-13, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4mw>>.
269. VAN GALEN, K. P. M. et al. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, 2015. Disponivel em: <<https://doi.org/f76s5k>>.
270. WENG, S. et al. Effect of Tranexamic Acid in Patients with Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. **World Neurosurgery**, v. 123, p. 128-35, Mar 2019. Disponivel em: <<https://doi.org/f4ng>>.
271. XIA, Y.; GRIFFITHS, B. B.; XUE, Q. Tranexamic acid for postpartum hemorrhage prevention in vaginal delivery: A meta-analysis. **Medicine**, v. 99, n. 3, p. e18792, Jan 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4nk>>.
272. YATES, J. et al. Exclusion criteria and adverse events in perioperative trials of tranexamic acid: a systematic review and meta-analysis. **Transfusion**, v. 59, n. 2, p. 826-24, 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4n5>>.
273. YOKOBORI, S. et al. Efficacy and safety of tranexamic acid administration in traumatic brain injury patients: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Intensive Care**, v. 8, n. 46, 2020. Disponivel em: <<https://doi.org/f4n8>>.

274. ZEHTABCHI, S. et al. Tranexamic acid for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 32, n. 12, p. 1503-9, Dec 2014. Disponivel em: <<https://doi.org/f6s4b3>>.
275. ZHANG, L. et al. Tranexamic Acid for Adults with Melasma: A Systematic Review and Meta-Analysis. **BioMed Research International**, Nov 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/f4pg>>.
276. ZHOU, L. L.; BAIBERGENOVA, A. Melasma: systematic review of the systemic treatments. **International Journal of Dermatology**, v. 56, n. 9, p. 902-8, 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/f9srrh>>.

5.9 MATERIAL SUPLEMENTAR II – TABELAS SUPLEMENTARES

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEC	Circulação Extracorpórea
AEAC	Ácido Epsilon-Aminocaproico (<i>ε-Aminocaproic Acid</i>)
APR	Aprotinina
AT	Ácido Tranexâmico
ci	Infusão Contínua (<i>Continuous Infusion</i>)
CPB	Derivação Cardiopulmonar (<i>Cardiopulmonary Bypass</i>)
DS	Durante a Cirurgia (<i>During Surgery</i>)
Dur.	Duração
EUA	Estados Unidos da América
Hb	Hemoglobina
Hct	Hematócrito
ICU	Unidade de Tratamento Intensivo (<i>Intensive Care Unit</i>)
Lim.	Limite
NR	Não Reportado
ONCAB	Cirurgia de Revascularização Miocárdica tradicional com uso de circulação extracorpórea (<i>On-Pump Coronary Artery Bypass</i>)
OPCAB	Cirurgia de Revascularização Miocárdica sem Circulação Extracorpórea (<i>Off-Pump Coronary Artery Bypass</i>)
PAC	Cirurgia de Revascularização Miocárdica (<i>Pontage Aortocoronarien</i>)
PFC	Plasma Fresco Concentrado
Peri	Perioperatório
PLT	Plaquetas
Post	Pós-operatório
post.	pós-operatório
RVA	Cirurgia de Substituição de Valva Aórtica (<i>Remplacement Valvulaire Aortique</i>)

Tabela Suplementar 3 – Limiares transfusionais por década.

Ensaio clínico	Ano	Durante CEC		Após CEC	
		Peri _{Hb}	Peri _{Hct}	Post _{Hb}	Post _{Hct}
1990-1999					
horrow1991 ¹	1991	-	-	-	< 21-24%
isetta1993 ²	1993	-	< 20-25%	-	< 27%
blauhut1994 ³	1994	-	< 30%	-	
corbeau1995 ⁴	1995	-	< 20%	-	< 25-30%
horrow1995 ⁵	1995	-	-	-	< 21-24%
pentadepeppo1995 ⁶	1995	-	-	< 7,0-8,5 g/dl	-
pugh1995 ⁷	1995	-	< 20-30%	-	-
karski1995 ⁸	1995	-	< 19%	-	< 20%
rousou1995 ⁹	1995	-	< 18%	-	< 22%
menichetti1996 ¹⁰	1996	-	< 30%	-	-
katsaros1996 ¹¹	1996	-	-	< 7 g/dl	-
shore-lesserson1996 ¹²	1996	-	< 22%	-	< 25%
brown1997 ¹³	1997	< 6 g/dl	-	< 8 g/dl	-
landymore1997 ¹⁴	1997	-	-	< 8 g/dl	-
pinosky1997 ¹⁵	1997	-	< 20%	-	-
hardy1998 ¹⁶	1998	< 7,0 g/dl	-	< 8,0 g/dl	-
misfeld1998 ¹⁷	1998	< 8,0 g/dl	-	-	-
mongan1998 ¹⁸	1998	< 6,0 g/dl	-	< 8,0 g/dl	-
bernet1999 ¹⁹	1999	-	< 25%	-	-
casati1999 ²⁰	1999	< 6,0 g/dl	< 18%	< 8,0 g/dl	< 24%
2000-2009					
casati2000 ²¹	2000	< 6 g/dl	< 18%	< 8 g/dl	< 24%
debonis2000 ²²	2000	-	-	< 7,5 g/dl	< 24%
wong2000 ²³	2000	< 7 g/dl	< 20%	< 8 g/dl	< 25%
maineri2000 ²⁴	2000	-	< 28-30%	-	-
nuttall2000 ²⁵	2000	< 7,0 g/dl	-	< 8 g/dl	-
armellin2001 ²⁶	2001	< 7 g/dl	-	< 9 g/dl	-
casati2001 ²⁷	2001	< 8 g/dl	< 24%	< 8 g/dl	< 24%
zabeeda2002 ²⁸	2002	-	-	< 10 g/dl	-
jares2003 ²⁹	2003	< 8 g/dl	< 25%	-	-
pleym2003 ³⁰	2003	-	< 20%	-	< 25%
casati2004 ³¹	2004	< 8 g/dl	< 24%	-	-
chauhan2004jun ³²	2004	-	33%	-	-
andreasen2004 ³³	2004	-	< 22%	-	< 25%
diprose2005 ³⁴	2005	-	-	< 8,5 g/dl	-
bulutcu2005 ³⁵	2005	-	30%	-	-

Tabela Suplementar 3 – Limiares transfusionais por década.

Ensaio clínico	Ano	Durante CEC		Após CEC	
		Peri _{Hb}	Peri _{Hct}	Post _{Hb}	Post _{Hct}
2000-2009 (cont.)					
yasim2005 ³⁶	2005	< 7,5 g/dl	-	-	-
kuitunen2005 ³⁷	2005	-	-	-	< 30%
vanek2005 ³⁸	2005	< 8,5 g/dl	< 26%	-	-
abul-azm2006 ³⁹	2006	< 8 g/dl	< 24%	-	-
murphy2006 ⁴⁰	2006	< 8,5 g/dl	-	-	-
santos2006 ⁴¹	2006	-	-	< 7 g/dl	-
karkouti2006 ⁴²	2006	-	< 17%	-	<= 24%
wei2006aug ⁴³	2006	< 8,5 g/dl	-	-	-
baric2007 ⁴⁴	2007	< 80 g/l	-	-	-
maddali2007 ⁴⁵	2007	< 6 g/dl	-	< 8 g/dl	-
mehr-aein2007 ⁴⁶	2007	< 9 g/dl	< 28%	-	-
martin2008 ⁴⁷	2008	-	< 18%	-	< 24%
dietrich2008 ⁴⁸	2008	-	< 18%	-	< 21-24%
lindvall2008 ⁴⁹	2008	< 7 g/dl	-	< 8,5 g/dl	-
mengistu2008 ⁵⁰	2008	-	< 20%	< 8 g/dl	-
fawzy2009 ⁵¹	2009	<= 8 g/dl	-	-	-
later2009 ⁵²	2009	< 6,4 g/dl	-	< 8,1-8,7 g/dl	-
taghaddomi2009 ⁵³	2009	< 9 g/dl	< 27%	-	-
2010-2019					
berman2010 ⁵⁴	2010	< 6 g/dl	-	< 10 g/dl	-
hashemi2011 ⁵⁵	2011	-	-	-	< 30%
jimenez2011 ⁵⁶	2011	-	-	-	-
martin2011 ⁵⁷	2011	-	< 18%	-	< 24%
shimizu2011 ⁵⁸	2011	< 12-15 g/dl	-	-	-
aggarwal2012 ⁵⁹	2012	-	< 35%	-	-
ahn2012 ⁶⁰	2012	< 8,5 g/dl	-	-	-
chakravarthy2012 ⁶¹	2012	< 9 g/dl	-	-	-
greiff2012 ⁶²	2012	-	< 20%	-	< 28%
nejad2012 ⁶³	2012	-	-	-	< 30%
aoki2012 ⁶⁴	2012	-	< 25%	-	-
wang2012 ⁶⁵	2012	< 9 g/dl	< 27%	-	-
esfandiari2013 ⁶⁶	2013	-	-	≤ 8,0 g/dl	< 24%
makhija2013 ⁶⁷	2013	-	-	-	< 30-35%
nouraei2013 ⁶⁸	2013	< 8 g/dl	< 24%	< 10 g/dl	<30%
shi2013jun ⁶⁹	2013	< 6 g/dl	-	< 8-9 g/dl	-
shi2013mar ⁷⁰	2013	< 6 g/dl	-	< 8-9 g/dl	-

Tabela Suplementar 3 – Limiares transfusionais por década.

Ensaio clínico	Ano	Durante CEC		Após CEC	
		<i>Peri_{Hb}</i>	<i>Peri_{Hct}</i>	<i>Post_{Hb}</i>	<i>Post_{Hct}</i>
2010-2019 (cont.)					
ghavidel2014 ⁷¹	2014	-	< 19-22%	< 8 g/dl	-
faraoni2014 ⁷²	2014	< 7 g/dl	-	< 8,5 g/dl	-
hosseini2014 ⁷³	2014	< 9 g/dl	-	-	-
yanartas2015 ⁷⁴	2015	-	-	< 9 g/dl	< 25%
kimenai2016 ⁷⁵	2016	-	-	< 6,5-9,5 g/dl	-
myles2017 ⁷⁶	2017	< 7 g/dl	< 20%	< 9 g/dl	< 28%
zhang2018 ⁷⁷	2018	< 6 g/dl	-	< 8 g/dl	-

Tabela Suplementar 4 – Esquemas de administração do ácido tranexâmico.

Esquema	Descrição	n	%
bolus/ci	Uma injeção em bólus endovenoso antes de incisar a pele seguida por uma infusão contínua.	48	36%
bolus only	Somente uma injeção em bólus endovenoso antes de incisar a pele.	21	16%
bolus+prime/ci	Uma injeção em bólus endovenoso antes de incisar a pele junto com uma dose adicionada ao prime da CEC, seguida de uma infusão contínua.	18	14%
topical	Administração tópica	15	11%
bolus/bolus	Uma injeção em bólus endovenoso antes da CEC e outra injeção em bólus endovenoso após a CEC.	12	9%
bolus+prime/bolus	Uma injeção em bólus endovenoso após a indução anestésica junto com uma dose adicionada ao prime da CEC, seguida de uma injeção em bólus endovenoso após a CEC.	5	4%
bolus+prime	Uma injeção em bólus antes da CEC junto com uma dose adicionada ao prime da CEC.	3	2%
prime/bolus	Uma dose adicionada ao prime da CEC seguida de uma injeção em bólus endovenoso após a CEC.	3	2%
ci only	Somente infusão contínua.	2	2%
total	n/a, divisão em dois grupos < 100 mg/kg e ≥ 100mg/kg.	2	2%
any	n/a, considerou-se apenas doses cumulativas superiores a 1.000 mg.	1	1%
bolus/ci+bolus	Uma injeção em bólus endovenoso seguida por uma infusão contínua e outra injeção em bólus após a CEC.	1	1%
prime/ci	Uma dose adicionada ao prime da CEC junto com uma infusão contínua.	1	1%

Tabela Suplementar 5 – Regimes de uso e doses cumulativas do ácido tranexâmico

Ensaio clínico	Esquema	Grupo	Dose de carga	Dose de prime	Dose	Manutenção		Dose post.	Peso (kg)	Dur. (h)	Dose total	
						Lim.	Dur.				mg/kg	mg
Muito alta ≥ 100 mg/kg												
karski1995 ⁸	bolus/ci	ta20	10.000 mg	-	10.000 mg	-	5h	-	80	1,7	250,0	20.000,0
karski1995 ⁸	bolus only	ta10	10.000 mg	-	-	-	-	-	79	1,7	126,6	10.000,0
rousou1995 ⁹	bolus/ci	-	2.000 mg	-	8.000 mg	-	CPB	-	80,5	0,0	124,2	10.000,0
katsaros1996 ¹¹	bolus only	-	10.000 mg	-	-	-	-	-	83	2,2	120,5	10.000,0
reid1997 ⁷⁸	bolus/ci+bolus	-	100 mg/kg	-	10 mg/kg/h	-	-	100 mg/kg	12,3	2,2	221,8	2.728,6
wong2000 ²³	ci only	-	-	-	10.000 mg	-	-	-	78,8	0,0	126,9	10.000,0
kamada2001 ⁷⁹	bolus/bolus	-	50 mg/kg	-	-	-	-	50 mg/kg	67	-	100,0	6.700,0
bulutcu2005 ³⁵	bolus+prime/bolus	-	100 mg/kg	100 mg/kg	-	-	-	100 mg/kg	6,2	0,0	300,0	1.860,0
karski2005 ⁸⁰	bolus only	-	100 mg/kg	-	-	-	-	-	79,8	0,0	100,0	7.980,0
berman2010 ⁵⁴	bolus/ci	-	30 mg/kg	-	15 mg/kg/h	-	DS	-	NR	7,8	146,5	?
sander2010 ⁸¹	bolus+prime	-	50 mg/kg	50 mg/kg	-	-	-	-	80	0,0	100,0	8.000,0
zhang2010 ⁸²	bolus+prime/ci	high	50 mg/kg	50 mg/kg	3 mg/kg/h	-	-	-	10,01	3,1	107,7	1.078,2
keyl2011 ⁸³	bolus+prime	-	50 mg/kg	50 mg/kg	-	-	-	-	78,2	-	100,0	7.820,0
shimizu2011 ⁵⁸	bolus+prime/ci	-	50 mg/kg	50 mg/kg	15 mg/kg/h	-	-	-	10,9	3,7	155,3	1.692,2

Tabela Suplementar 5 – Regimes de uso e doses cumulativas do ácido tranexâmico

Ensaio clínico	Esquema	Grupo	Dose de carga	Dose de prime	Dose	Manutenção		Dose post.	Peso (kg)	Dur. (h)	Dose total	
						Lim.	Dur.				mg/kg	mg
Muito alta ≥ 100 mg/kg (cont.)												
kalavrouziotis2012 ⁸⁴	total	high-dose	-	-	-	-	-	-	-	-	≥ 100	?
manji2012 ⁸⁵	bolus+prime/ci	seizure	30 mg/kg	2 mg/kg	16 mg/kg/h	-	DS	-	-	80,8	5,2	115,4 9.325,4
myles2017 ⁷⁶	bolus only	-	100 mg/kg	-	-	-	-	-	-	86,5	?	100,0 8.650,0
yang2017 ⁸⁶	bolus/ci	-	10-15 mg/kg	-	10 mg/kg/h	-	12h	-	-	NR	3,6	135,0 ?
Alta < 100 mg/kg e ≥ 50 mg/kg												
horrow1995 ⁵	bolus/ci	four-fold	40 mg/kg	-	4 mg/kg	-	12h	-	-	80	0,0	88,0 7.040,0
pugh1995 ⁷	bolus+prime	-	2.500 mg	2.500 mg	-	-	-	-	-	79	3,9	63,3 5.000,0
zonis1996 ⁸⁷	bolus only	-	50 mg/kg	-	-	-	-	-	-	21,3	0,0	50,0 1.065,0
levin2000 ⁸⁸	bolus only	cyano-tic	50 mg/kg	-	-	-	-	-	-	NR	0,0	50,0 ?
levin2000 ⁸⁸	bolus only	acya-notic	50 mg/kg	-	-	-	-	-	-	NR	0,0	50,0 ?
armellin2001 ²⁶	bolus only	-	5.000 mg	-	-	-	-	-	-	69,2	3,0	72,3 5.000,0
uozaki2001 ⁸⁹	topical	-	50 mg/kg	-	-	-	-	-	-	NR	0,0	50,0 ?
chauhan2004jun ³²	bolus only	B	50 mg/kg	-	-	-	-	-	-	6,2	1,9	50,0 310,0
diprose2005 ³⁴	bolus only	-	5.000 mg	-	-	-	-	-	-	81,7	NR	61,2 5.000,0

Tabela Suplementar 5 – Regimes de uso e doses cumulativas do ácido tranexâmico

Ensaio clínico	Esquema	Grupo	Dose de carga	Dose de prime	Dose	Manutenção		Dose post.	Peso (kg)	Dur. (h)	Dose total		
						Lim.	Dur.				mg/kg	mg	
Alta < 100 mg/kg e ≥ 50 mg/kg (cont.)													
kuitunen2005 ³⁷	bolus+prime/ci	-	15 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg	-	DS	-	-	83	1,7	55,0	4.565,0
karkouti2006 ⁴²	bolus only	-	50-100 mg/kg	-	-	-	-	-	-	NR	2,2	74,0	?
fergusson2008 ⁹⁰	bolus+prime/ci	-	30 mg/kg	2 mg/kg	16 mg/kg	-	DS	-	-	81,5	4,2	99,2	8.084,8
martin2008 ⁴⁷	bolus+prime/ci	-	2.000 mg	2.000 mg	500 mg/h	-	DS	-	-	77	2,8	70,3	5.416,7
bell2010 ⁹¹	bolus/ci	1	60 mg/kg	-	5 mg/kg/h	-	DS	-	-	NR	1,5	67,6	6.000,0
bell2010 ⁹¹	bolus/ci	2	30 mg/kg	-	15 mg/kg/h	-	-	-	-	NR	1,5	52,8	6.000,0
jimenez2011 ⁵⁶	bolus/bolus	ta2	40 mg/kg	-	-	-	-	-	40 mg/kg	NR	2,3	80,0	?
martin2011 ⁵⁷	bolus+prime/ci	-	2.000 mg	2.000 mg	500 mg/h	-	DS	-	-	76,4	3,1	72,8	5.558,3
kalavrouziotis2012 ⁸⁴	total	low-dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	< 100	?
manji2012 ⁸⁵	bolus+prime/ci	no seizure	30 mg/kg	2 mg/kg	16 mg/kg/h	-	DS	-	-	84,3	3,0	80,2	6.764,2
shi2013jun ⁶⁹	bolus/ci	-	10 mg/kg	-	10 mg/kg/h	-	DS	-	-	72,5	5,2	62,0	4.495,0
faraoni2014 ⁷²	bolus/ci	high	30 mg/kg	-	16 mg/kg/h	-	CPB	-	-	73	1,6	55,9	4.078,3
sharma2014 ⁹²	bolus only	low risk	50 mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	0,0	50,0	?
feng2015 ⁹³	bolus/bolus	D	30 mg/kg	-	-	-	-	-	30 mg/kg	59,56	3,5	60,0	3.573,6

Tabela Suplementar 5 – Regimes de uso e doses cumulativas do ácido tranexâmico

Ensaio clínico	Esquema	Grupo	Dose de carga	Dose de prime	Dose	Manutenção		Dose post.	Peso (kg)	Dur. (h)	Dose total	
						Lim.	Dur.				mg/kg	mg
Alta < 100 mg/kg e ≥ 50 mg/kg (cont.)												
myles2017 ⁷⁶	bolus only	-	50 mg/kg	-	-	-	-	-	86,5	?	50,0	4.325,0
zhang2018 ⁷⁷	bolus/ci	-	10 mg/kg	-	10 mg/kg/h	-	-	-	72,8	5,2	62,0	4.510,0
Baixa < 50 mg/kg												
horrow1991 ¹	bolus/ci	-	10 mg/kg	-	1 mg/kg	-	12h	-	80	0,0	22,0	1.760,0
isetta1993 ²	bolus only	-	15 mg/kg	-	-	-	-	-	NR	NR	15,0	?
blauhut1994 ³	bolus/ci	-	10 mg/kg	-	1 mg/kg/h	-	10h	-	78,7	1,2	20,0	1.574,0
coffey1995 ⁹⁴	bolus/ci	-	10 mg/kg	-	1 mg/kg/h	-	12h	-	NR	0,0	22,0	?
corbeau1995 ⁴	bolus/bolus	PAC	15 mg/kg	-	-	-	-	15 mg/kg	74	1,3	30,0	2.220,0
corbeau1995 ⁴	bolus/bolus	RVA	15 mg/kg	-	-	-	-	15 mg/kg	69	1,6	30,0	2.070,0
horrow1995 ⁵	bolus/ci	double	20 mg/kg	-	2,00 mg/kg	-	12h	-	84	0,0	44,0	3.696,0
horrow1995 ⁵	bolus/ci	whole	10 mg/kg	-	1,00 mg/kg	-	12h	-	79	0,0	22,0	1.738,0
horrow1995 ⁵	bolus/ci	half	5 mg/kg	-	0,50 mg/kg	-	12h	-	81	0,0	11,0	891,0
horrow1995 ⁵	bolus/ci	quarter	3 mg/kg	-	0,25 mg/kg	-	12h	-	79	0,0	5,5	434,5
pentadepeppo1995 ⁶	bolus/ci	-	10 mg/kg	-	1 mg/kg/h	-	10h	-	NR	2,9	12,9	?

Tabela Suplementar 5 – Regimes de uso e doses cumulativas do ácido tranexâmico

Ensaio clínico	Esquema	Grupo	Dose de carga	Dose de prime	Dose	Manutenção Lim.	Dur.	Dose post.	Peso (kg)	Dur. (h)	Dose total mg/kg	mg
shore-lesserson1996 ¹²	bolus/ci	-	20 mg/kg	-	2 mg/kg/h	-	DS	-	73	5,3	30,6	2.233,8
brown1997 ¹³	bolus/ci	pre	15 mg/kg	-	1 mg/kg/h	-	5h + CPB	-	87,5	2,4	22,4	1.958,5
brown1997 ¹³	bolus/ci	post		-	1 mg/kg/h	-	5h	15 mg/kg	87,1	2,4	22,4	1.952,5
pinosky1997 ¹⁵	bolus/ci	-	15 mg/kg	-	1 mg/kg/h	-	6h	-	79,6	3,7	21,0	1.671,6
misfeld1998 ¹⁷	bolus/ci	-	10 mg/kg	-	1 mg/kg/h	-	10h	-	83	2,0	12,0	996,0
mongan1998 ¹⁸	bolus/ci	-	15 mg/kg	-	2 mg/kg/h	-	6h	-	83,7	3,5	22,0	1.841,4
casati1999 ²⁰	bolus+prime/ci	-	1.000 mg	500 mg	400 mg/h	-	DS	-	71,2	4,4	45,9	3.266,0
casati2000 ²¹	bolus+prime/ci	-	1.000 mg	500 mg	400 mg/h	-	DS	-	72	4,4	45,2	3.255,3
nuttall2000 ²⁵	bolus/ci	-	10 mg/kg	-	1 mg/kg/h	-	-	-	88,8	5,9	15,9	1.411,6
casati2001 ²⁷	bolus/ci	-	1.000 mg	-	400 mg/h	-	DS	-	71	2,8	29,8	2.116,7
zabeeda2002 ²⁸	bolus/ci	-	10 mg/kg	-	1 mg/kg/h	-	DS	-	69,8	3,0	13,0	909,7
chauhan2003 ⁹⁵	bolus+prime/bolus	-	10 mg/kg	10 mg/kg	-	-	-	10 mg/kg	8,2	1,8	30,0	246,0
pleym2003 ³⁰	bolus only	-	30 mg/kg	-	-	-	-	-	80,6	0,0	30,0	2.418,0
andreassen2004 ³³	bolus/ci	-	1.500 mg	-	200 mg/h	1.500 mg	-	-	87,3	2,9	23,8	2.076,7

Baixa < 50 mg/kg (cont.)

Tabela Suplementar 5 – Regimes de uso e doses cumulativas do ácido tranexâmico

Ensaio clínico	Esquema	Grupo	Dose de carga	Dose de prime	Dose	Manutenção		Dose post.	Peso (kg)	Dur. (h)	Dose total	
						Lim.	Dur.				mg/kg	mg
casati2004 ³¹	bolus+prime/ci	oncab	1.000 mg	500 mg	400 mg/h	-	DS	-	77	3,7	38,4	2.960,0
casati2004 ³¹	bolus/ci	opcab	1.000 mg	-	400 mg/h	-	DS	-	71	3,0	31,1	2.211,3
chauhan2004apr ⁹⁶	bolus+prime/bolus	-	10 mg/kg	10 mg/kg	-	-	-	10 mg/kg	6,9	1,7	30,0	207,0
chauhan2004jun ³²	bolus/bolus	E	20 mg/kg	-	-	-	-	20 mg/kg	6,6	1,8	40,0	264,0
chauhan2004jun ³²	bolus+prime/bolus	D	10 mg/kg	10 mg/kg	-	-	-	10 mg/kg	6,3	1,7	30,0	189,0
chauhan2004jun ³²	bolus/ci	C	10 mg/kg	-	1 mg/kg/h	-	8h	-	5,2	1,9	18,0	93,6
vanek2005 ³⁸	bolus/ci	-	1.000 mg	-	200 mg/h	-	DS	-	80,4	2,4	18,3	1.472,3
abul-azm2006 ³⁹	topical	I	2.000 mg	-	-	-	-	-	70,6	0,0	28,3	2.000,0
murphy2006 ⁴⁰	bolus only	-	2.000 mg	-	-	-	-	-	-	3,5	26,8	2.000,0
santos2006 ⁴¹	bolus/ci	-	10 mg/kg	-	1 mg/kg/h	-	5h	-	76	NR	15,0	1.140,0
maddali2007 ⁴⁵	bolus/ci	-	10 mg/kg	-	1 mg/kg/h	-	-	-	66,4	3,7	13,7	907,8
mehr-aein2007 ⁴⁶	bolus/bolus	-	15 mg/kg	-	-	-	-	15 mg/kg	NR	3,0	30,0	?
mengistu2008 ⁵⁰	bolus+prime/ci	-	2.000 mg	1.000 mg	6 mg/kg/h	-	-	ICU	77	3,4	39,2	3.020,5
fawzy2009 ⁵¹	topical	-	1.000 mg	-	-	-	-	-	73	2,9	13,7	1.000,0

Baixa < 50 mg/kg (cont.)

Tabela Suplementar 5 – Regimes de uso e doses cumulativas do ácido tranexâmico

Ensaio clínico	Esquema	Grupo	Dose de carga	Dose de prime	Dose	Manutenção Lim.	Dur.	Dose post.	Peso (kg)	Dur. (h)	Dose total mg/kg	mg
taghaddomi2009 ⁵³	bolus/ci	-	1.000 mg	-	400 mg/h	-	DS	-	75,1	2,9	29,0	2.176,7
zhang2010 ⁸²	bolus+prime/ci	low	10 mg/kg	10 mg/kg	1 mg/kg/h	-	-	-	10,84	3,4	21,7	235,3
jimenez2011 ⁵⁶	bolus/bolus	ta1	40 mg/kg	-	-	-	-	-	NR	2,4	40,0	?
aggarwal2012 ⁵⁹	bolus+prime/bolus	-	10 mg/kg	10 mg/kg	-	-	-	10 mg/kg	9,6	0,0	30,0	288,0
chakravarthy2012 ⁶¹	bolus/ci	-	10 mg/kg	-	1 mg/kg/h	-	12h	-	62	4,5	22,0	1.364,0
greiff2012 ⁶²	bolus/ci	-	10 mg/kg	-	1 mg/kg/h	-	DS	-	75	3,0	13,0	977,5
hassani2012 ⁹⁷	bolus only	prior	10 mg/kg	-	-	-	-	-	73,26	2,2	10,0	732,6
hassani2012 ⁹⁷	bolus only	after	-	-	-	-	-	10 mg/kg	72,38	2,3	10,0	723,8
wang2012 ⁶⁵	bolus/ci	-	1.000 mg	-	400 mg/h	-	DS	-	71,1	3,4	33,2	2.363,3
esfandiari2013 ⁶⁶	prime/bolus	-	-	10 mg/kg	-	-	-	1 mg/kg	NR	0,0	11,0	?
koster2013 ⁹⁸	bolus+prime/ci	-	1.000 mg	500 mg	200 mg/h	-	CPB	-	80	1,7	22,9	1.833,3
makhija2013 ⁶⁷	bolus/ci	-	10 mg/kg	-	1 mg/kg/h	-	-	-	58,85	6,5	16,5	970,0
shi2013mar ⁷⁰	bolus/bolus	-	15 mg/kg	-	-	-	-	15 mg/kg	73	0,0	30,0	2.190,0
faraoni2014 ⁷²	bolus/ci	low	5 mg/kg	-	5 mg/kg/h	-	CPB	-	81	1,9	14,4	1.167,8

Tabela Suplementar 5 – Regimes de uso e doses cumulativas do ácido tranexâmico

Ensaio clínico	Esquema	Grupo	Dose de carga	Dose de prime	Dose	Manutenção		Dose post.	Peso (kg)	Dur. (h)	Dose total		
						Lim.	Dur.				mg/kg	mg	
Baixa < 50 mg/kg (cont.)													
ghavidel2014 ⁷¹	prime/ci	-		10 mg/kg	0,5-2 mg/kg/h	-	-	~Cr	-	NR	6,2	22,4	?
zhao2014 ⁹⁹	bolus/bolus	-	1.000 mg	-	-	-	-	--	1.000 mg	59,57	0,0	16,8	1.000,0
alishah2015 ¹⁰⁰	topical	A	2.500 mg	-	-	-	-	-	-	76,12	1,7	32,8	2.500,0
feng2015 ⁹³	bolus/bolus	C	20 mg/kg	-	-	-	-	-	20 mg/kg	59,57	3,1	40,0	2.382,8
feng2015 ⁹³	bolus/bolus	B	10 mg/kg	-	-	-	-	-	10 mg/kg	57,23	3,3	20,0	1.144,6
yanartas2015 ⁷⁴	bolus/ci	rs-ta	10 mg/kg	-	1 mg/kg/h	-	5h	-	-	77,5	0,0	15,0	1.162,5
yanartas2015 ⁷⁴	bolus/ci	hes-ta	10 mg/kg	-	1 mg/kg/h	-	5h	-	-	77,5	0,0	15,0	1.162,5
kimenai2016 ⁷⁵	topical	-	2.000 mg	-	-	-	-	-	-	84	2,4	23,8	2.000,0
wei2006aug ⁴³	bolus/ci	-	750 mg	-	250 mg/h	-	DS	-	-	72,1	3,2	21,5	1.547,1
Outras, impossível de inferir a dose total em mg/kg													
speekenbrink1995 ¹⁰¹	bolus/ci	-	10 mg/kg	-	1 mg/kg/h	1.000 mg	-	-	-	NR	0,0	?	?
menichetti1996 ¹⁰	bolus+prime/ci	-	10 mg/kg	10 mg/kg	3 mg/kg/h	-	-	-	-	?	?	?	?
landymore1997 ¹⁴	bolus/ci	-	10 mg/kg	-	1 mg/kg/h	-	CPB	-	-	-	NR	?	?
hardy1998 ¹⁶	bolus only	-	10.000 mg	-	-	-	-	-	-	NR	2,6	?	10.000,0

Tabela Suplementar 5 – Regimes de uso e doses cumulativas do ácido tranexâmico

Ensaio clínico	Esquema	Grupo	Dose de carga	Dose de prime	Dose	Manutenção		Dose post.	Peso (kg)	Dur. (h)	Dose total	
						Lim.	Dur.				mg/kg	mg
Outras, impossível de inferir a dose total em mg/kg (cont.)												
bernet1999 ¹⁹	bolus only	-	10.000 mg	-	-	-	-	-	NR	2,6	?	10.000,0
debonis2000 ²²	topical	-	1.000 mg	-	-	-	-	-	NR	2,0	?	1.000,0
maineri2000 ²⁴	bolus/ci	-	20 mg/kg	-	2 mg/kg/h	-	-	-	-	0,0	?	?
jares2003 ²⁹	bolus/ci	-	1.000 mg	-	200 mg/h	-	DS	-	74,5	NR	?	?
yasim2005 ³⁶	topical	-	1.000 mg	-	-	-	-	-	NR	0,0	?	1.000,0
mangano2006 ¹⁰²	any	-	> 1.000 mg	-	-	-	-	-	NR	NR	?	> 1.000
baric2007 ⁴⁴	topical	-	2.500 mg	-	-	-	-	-	NR	NR	?	2.500,0
dietrich2008 ⁴⁸	bolus+prime/ci	-	2.000 mg	2.000 mg	1.000 mg/h	-	-	-	NR	3,4	?	7.383,3
lindvall2008 ⁴⁹	bolus only	-	4.000 mg	-	-	-	-	-	NR	2,1	?	4.000,0
later2009 ⁵²	bolus+prime/ci	-	1.000 mg	500 mg	400 mg/h	-	-	-	NR	4,8	?	3.420,0
baric2011 ¹⁰³	ci only	-	-	-	6,5 mg/kg/h	-	-	-	NR	NR	?	?
baric2011 ¹⁰³	topical	-	2.500 mg	-	-	-	-	-	NR	NR	?	2.500,0
hashemi2011 ⁵⁵	prime/bolus	-	-	1.000 mg	-	-	-	1.000 mg	NR	NR	?	2.000,0
ahn2012 ⁶⁰	bolus/ci	-	1.000 mg	-	200 mg/h	-	DS	-	NR	4,2	?	1.833,3

Tabela Suplementar 5 – Regimes de uso e doses cumulativas do ácido tranexâmico

Ensaio clínico	Esquema	Grupo	Dose de carga	Dose de prime	Dose	Manutenção		Dose post.	Peso (kg)	Dur. (h)	Dose total	
						Lim.	Dur.				mg/kg	mg
Outras, impossível de inferir a dose total em mg/kg (cont.)												
aoki2012 ¹⁰⁴	topical	-	1.000 mg	-	-	-	-	-	NR	4,6	?	1.000,0
nejad2012 ⁶³	prime/bolus	-	-	1.000 mg	-	-	-	1.000 mg	NR	NR	?	2.000,0
aoki2013 ¹⁰⁴	topical	-	1.000 mg	-	-	-	-	-	?	0,0	?	1.000,0
nouraei2013 ⁶⁸	topical	-	2.000 mg	-	-	-	-	-	-	0,0	?	2.000,0
falana2014 ¹⁰⁵	bolus/ci	-	1.000 mg	-	500 mg/h	-	5h	-	NR	0,0	?	3.500,0
hosseini2014 ⁷³	topical	-	1.000 mg	-	-	-	-	-	NR	NR	?	1.000,0
sharma2014 ⁹²	bolus+prime/ci	high risk	30 mg/kg	2 mg/kg	16 mg/kg/h	-	DS	-	NR	0,0	?	?
chaudhary2018 ¹⁰⁶	topical	-	2.000 mg	-	-	-	-	-	NR	NR	?	2.000,0
amirm2018 ¹⁰⁷	topical	-	2.000 mg	-	-	-	-	-	-	0,0	?	2.000,0

Tabela Suplementar 6 – Custos associados a estratégia farmacológica de conservação sanguínea.

Ensaio clínico	País	Descrição	AT	AEAC	APR	P	CHAD	PFC	PLT	AT vs P	AT vs APR
Horrow1991 ¹	EUA	Custo da medicação por paciente	\$15,00	-	\$150,00	-	-	-	-	n/a	n/a
Katsaros1996 ¹¹	EUA	Custo da medicação por paciente	\$130,00	-	\$1.000,00	-	-	-	-	n/a	n/a
Shore-Lesserson1996 ¹²	EUA	Custo da medicação por paciente	\$39,00	-	\$1.216,00	-	-	-	-	n/a	n/a
Reid1997 ⁷⁸	EUA	Custo da medicação por dose	\$12,94	-	-	-	\$98,25	\$60,75	\$87,25	n/a	n/a
Reid1997 ⁷⁸	EUA	Custo da medicação e de transfusão por paciente	\$330,00	-	-	\$495,00	-	-	-	\$165,00	n/a
Hardy1998 ¹⁶	Canada	Custo da medicação por paciente	\$280,00	\$90,00	-	-	-	-	-	n/a	n/a
Casati1999 ²⁰	Itália	Custo da medicação por dose	\$1,00	\$0,30	\$31,00	-	\$112,20	\$16,80	\$18,80	n/a	n/a
Casati1999 ²⁰	Itália	Custo da medicação e de transfusão por paciente	\$58,10	\$100,70	\$432,60	-	-	-	-	n/a	\$374,50
Casati2000 ²¹	Itália	Custo da medicação por paciente	\$4,00	-	\$370,00	-	-	-	-	n/a	n/a
Debonis2000 ²²	Itália	Custo da medicação por dose	\$2,50	\$0,70	\$62,00	-	-	-	-	n/a	n/a
Nuttall2000 ²⁵	EUA	Custo da medicação e de transfusão por paciente	\$2.168,00	-	\$3.210,00	\$2.537,00	-	-	-	\$369,00	\$1.042,00
Wong2000 ²³	Canada	Custo da medicação por paciente	\$277,50	-	\$930,00	-	\$210,00	-	-	n/a	n/a
Armellin2001 ²⁶	Itália	Custo da medicação por paciente	\$2,70	-	-	-	-	-	-	n/a	n/a
Hekmat2004 ¹⁰⁸	-	-	€ 4	-	€ 150	-	-	-	-	n/a	n/a
Diprose2005 ³⁴	Reino Unido	Custo da medicação e de transfusão por paciente	£210,89	-	£253,79	£392,63	£120,48	£39,57	£198,76	£181,74	£42,90

Tabela Suplementar 6 – Custos associados a estratégia farmacológica de conservação sanguínea.

Ensaio clínico	País	Descrição	AT	AEAC	APR	P	CHAD	PFC	PLT	AT vs P	AT vs APR
Vanek2005 ³⁸	República Tcheca	Custo da medicação por paciente	€ 2,00	-	€ 82,50	-	-	-	-	n/a	n/a
Karski2005 ⁸⁰	Canada	Custo da medicação por paciente	\$147,00	-	\$1.348,00	-	-	-	-	n/a	n/a
Baric2007 ⁴⁴	Croácia	Custo da medicação por paciente	€ 23,00	-	€ 71,00	-	-	-	-	n/a	n/a
Later2009 ⁵²	Holanda	Custos totais*	€ 5.921,00	-	€ 5.991,00	€ 6.352,00	-	-	-	€ 431,00	€ 70,00
Falana2014 ¹⁰⁵	EUA	Custo da medicação por paciente	\$145,25	\$3,66	-	-	\$852,50	-	-	n/a	n/a

* Os custos totais incluíram os gastos com: estadia na unidade de tratamento intensivo e enfermaria, medicamentos, transfusões, recuperação intraoperatória de sangue e reexploração cirúrgica.

Tabela Suplementar 7 – Avaliação AMSTAR2 da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas. A ausência da definição explícita de um protocolo de revisão associada a esclarecimentos sobre eventuais desvios deste protocolo (item 2) e a ausência de avaliação do risco de viés ao interpretar os resultados da revisão (item 13) impactaram negativamente a qualidade dos estudos incluídos.

Revisão sistemática	Perguntas do questionário AMSTAR2																Avaliação da qualidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Abrishami2009 ¹⁶	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Quase	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	■□□□
AdlerMa2011 ¹⁷	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	■□□□
Carless2005 ¹⁸	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Quase	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	■□□□
Dai2018 ¹⁹	Não	Quase	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Quase	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	■■□□
Faraoni2012 ²⁰	Não	Quase	Sim	Não	Sim	Não	Quase	Quase	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	■□□□
Guo2019 ²¹	Sim	Quase	Sim	Sim	Sim	Sim	Quase	Quase	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	■■■□
Habbab2019 ³⁷	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	■□□□
Laupacis1997 ²³	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	■□□□
Ngaage2010 ²⁴	Sim	Não	Sim	Quase	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	■□□□
Sun2020 ²⁵	Sim	Não	Sim	Quase	Não	Sim	Quase	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	■□□□
Takagi2009 ²⁶	Sim	Não	Sim	Quase	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	■□□□
Takagi2017 ²⁷	Sim	Não	Sim	Quase	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	■□□□
Yao2020 ²⁸	Sim	Não	Sim	Quase	Não	Sim	Quase	Quase	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	■□□□
Zhang2019 ²⁹	Sim	Não	Sim	Quase	Sim	Sim	Não	Quase	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	■□□□

AMSTAR2 (qualidade metodológica): ■□□□ = Muito baixo; ■■□□ = Baixo; ■■■□ = Moderado; ■■■■ = Alto;

Tabela Suplementar 8 – Avaliação GRADE do nível de evidência das revisões sistemáticas incluídas.

Revisão sistemática	Limitações Metodológicas*	Inconsistência dos resultados	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade da evidência
Abrishami2009 ¹⁶	ok	↓↓	↓	↓↓	ok	⊕⊕○○
AdlerMa2011 ¹⁷	↓	↓↓	↓	↓↓	ok	⊕⊕○○
Carless2005 ¹⁸	↓↓	↓	↓	↓↓	?	⊕⊕○○
Dai2018 ¹⁹	↓	↓↓	↓↓	↓	ok	⊕⊕○○
Faraoni2012 ²⁰	?	↓↓	↓↓	↓	↓	⊕○○○
Guo2019 ²¹	↓↓	↓	↓↓	ok	ok	⊕⊕⊕○
Habbab2019 ³⁷	↓	ok	↓	↓↓	↓	⊕⊕⊕○
Laupacis1997 ²³	?	↓	↓	↓↓	?	⊕⊕○○
Ngaage2010 ²⁴	?	↓	↓	↓	ok	⊕⊕⊕○
Sun2020 ²⁵	↓	ok	↓↓	ok	ok	⊕⊕⊕○
Takagi2009 ²⁶	?	ok	?	ok	ok	⊕⊕⊕○
Takagi2017 ²⁷	?	ok	↓↓	↓	↓	⊕⊕○○
Yao2020 ²⁸	↓	ok	↓↓	↓↓	ok	⊕⊕○○
Zhang2019 ²⁹	ok	ok	↓↓	↓↓	ok	⊕⊕○○

* Risco de viés.

GRADE (nível de evidência): ⊕○○○ = Muito baixo; ⊕⊕○○ = Baixo; ⊕⊕⊕○ = Moderado; ⊕⊕⊕⊕ = Alto;

REFERÊNCIAS

1. HORROW, J. C. et al. Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. **Circulation**, v. 84, n. 5, p. 2063-70, Nov 1991. Disponivel em: <<https://doi.org/g8dq>>.
2. ISETTA, C. et al. **Antifibrinolytic Treatment and Homologous Transfusion in Cardiac Surgery**. European Heart Journal. [S.l.]: [s.n.]. 1993. p. 424.
3. BLAUHUT, B. et al. Comparison of the effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss and related variables after cardiopulmonary bypass. **Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery**, v. 106, n. 6, p. 1083-91, Dec 1994. Disponivel em: <<https://doi.org/grpc>>.
4. CORBEAU, J. et al. Comparative effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss in cardiac surgery. **Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation**, v. 14, n. 2, p. 154-61, 1995. Disponivel em: <<https://doi.org/hdkw>>.
5. HORROW, J. C. et al. The Dose-Response Relationship of Tranexamic Acid. **Anesthesiology**, v. 82, n. 2, p. 383-92, Feb 1995. Disponivel em: <<https://doi.org/c7nxvd>>.
6. PENTA DE PEPPPO, A. et al. Intraoperative antifibrinolysis and blood-saving techniques in cardiac surgery. Prospective trial of 3 antifibrinolytic drugs. **Texas Heart Institute Journal**, v. 22, n. 3, p. 231-6, Nov 1995. Disponivel em: <<https://bit.ly/3srYo4U>>.
7. PUGH, S. C.; WIELOGORSKI, A. K. A comparison of the effects of tranexamic acid and low-dose aprotinin on blood loss and homologous blood usage in patients undergoing cardiac surgery. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, v. 9, n. 3, p. 240-4, Jun 1995. Disponivel em: <<https://doi.org/b7vqqqs>>.
8. KARSKI, J. M. et al. Prevention of bleeding after cardiopulmonary bypass with high-dose tranexamic acid: Double-blind, randomized clinical trial. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 110, n. 3, p. 835-42, Sep 1995. Disponivel em: <<https://doi.org/c7qjnj>>.
9. ROUSOU, J. A. et al. Tranexamic acid significantly reduces blood loss associated with coronary revascularization. **Ann Thorac Surg**, v. 59, n. 3, p. 671-5, Mar 1995. Disponivel em: <<https://doi.org/bb4f4v>>.
10. MENICHETTI, A. et al. Changes in coagulation patterns, blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass: aprotinin vs tranexamic acid vs epsilon aminocaproic acid. **J Cardiovasc Surg (Torino)**, v. 37, n. 4, p. 401-7, Aug 1996. Disponivel em: <<https://bit.ly/3ASTxwQ>>.

11. KATSAROS, D. et al. Tranexamic acid reduces postbypass blood use: a double-blinded, prospective, randomized study of 210 patients. **Ann Thorac Surg**, v. 61, n. 4, p. 1131-5, Apr 1996. Disponivel em: <<https://doi.org/cgf758>>.
12. SHORE-LESSERSON, L. et al. Tranexamic acid reduces transfusions and mediastinal drainage in repeat cardiac surgery. **Anesth Analg**, v. 83, n. 1, p. 18-26, Jul 1996. Disponivel em: <<https://doi.org/d6mgr9>>.
13. BROWN, R. S.; THWAITES, B. K.; MONGAN, P. D. Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Anesth Analg**, v. 85, n. 5, p. 963-70, Nov 1997. Disponivel em: <<https://doi.org/c5bfxb>>.
14. LANDYMORE, R. W. et al. The use of low-dose aprotinin, epsilon-aminocaproic acid or tranexamic acid for prevention of mediastinal bleeding in patients receiving aspirin before coronary artery bypass operations. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 11, n. 4, p. 798-800, Apr 1997. Disponivel em: <<https://doi.org/c3zs8x>>.
15. PINOSKY, M. L. et al. Tranexamic acid reduces bleeding after cardiopulmonary bypass when compared to epsilon aminocaproic acid and placebo. **J Card Surg**, v. 12, n. 5, p. 330-8, Sep-Oct 1997. Disponivel em: <<https://doi.org/chhdn7>>.
16. HARDY, J.-F. et al. Prophylactic tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid for primary myocardial revascularization. **Ann Thorac Surg**, v. 65, n. 2, p. 371-6, Feb 1998. Disponivel em: <<https://doi.org/c3zgqs>>.
17. MISFELD, M. et al. Fibrinolysis-adjusted perioperative low-dose aprotinin reduces blood loss in bypass operations. **Ann Thorac Surg**, v. 66, n. 3, p. 792-9, Sep 1998. Disponivel em: <<https://doi.org/dwv545>>.
18. MONGAN, P. D.; BROWN, R. S.; THWAITES, B. K. Tranexamic acid and aprotinin reduce postoperative bleeding and transfusions during primary coronary revascularization. **Anesth Analg**, v. 87, n. 2, p. 258-65, Aug 1998. Disponivel em: <<https://doi.org/djbc8w>>.
19. BERNET, F. et al. Reduction of blood loss and transfusion requirements after coronary artery bypass grafting: similar efficacy of tranexamic acid and aprotinin in aspirin-treated patients. **J Card Surg**, v. 14, n. 2, p. 92-7, Mar 1999. Disponivel em: <<https://doi.org/fmkpdz>>.
20. CASATI, V. et al. Hemostatic effects of aprotinin, tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid in primary cardiac surgery. **Ann Thorac Surg**, v. 68, n. 6, p. 2252-6, Dec 1999. Disponivel em: <<https://doi.org/ckp467>>.

21. CASATI, V. et al. Tranexamic acid compared with high-dose aprotinin in primary elective heart operations: Effects on perioperative bleeding and allogeneic transfusions. **J Thorac Cardiovasc**, v. 120, n. 3, p. 520-7, 1 Sep 2000. Disponivel em: <<https://doi.org/brgwpj>>.
22. DE BONIS, M. et al. Topical use of tranexamic acid in coronary artery bypass operations: a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled study. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 119, n. 3, p. 575-80, Mar 2000. Disponivel em: <<https://doi.org/cg8qg5>>.
23. WONG, B. I. et al. Aprotinin and tranexamic acid for high transfusion risk cardiac surgery. **Ann Thorac Surg**, v. 69, n. 3, p. 808-16, Mar 2000. Disponivel em: <<https://doi.org/bbgrn3>>.
24. MAINERI, P. et al. Postoperative bleeding after coronary revascularization. Comparison between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid. **Minerva Cardioangiol**, v. 48, n. 6, p. 155-60, Jun 2000. Disponivel em: <<https://bit.ly/3loVcVI>>.
25. NUTTALL, G. A. et al. Comparison of blood-conservation strategies in cardiac surgery patients at high risk for bleeding. **Anesthesiology**, v. 92, n. 3, p. 674-82, Mar 2000. Disponivel em: <<https://doi.org/ds3m7c>>.
26. ARMELLIN, G. et al. Tranexamic Acid in Aortic Valve Replacement. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, v. 15, n. 3, p. 331-5, Jun 2001. Disponivel em: <<https://doi.org/cs9vfp>>.
27. CASATI, V. et al. Tranexamic Acid in Off-Pump Coronary Surgery: A Preliminary, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **Ann Thorac Surg**, v. 72, n. 2, p. 470-5, 1 Aug 2001. Disponivel em: <<https://doi.org/c8vqj2>>.
28. ZABEEDA, D. et al. Tranexamic acid reduces bleeding and the need for blood transfusion in primary myocardial revascularization. **Ann Thorac Surg**, v. 74, n. 3, p. 733-8, Sep 2002. Disponivel em: <<https://doi.org/dgd7tv>>.
29. JARES, M. et al. Tranexamic acid reduces bleeding after off-pump coronary artery bypass grafting. **J Cardiovasc Surg (Torino)**, v. 44, n. 2, p. 205-8, Apr 2003. Disponivel em: <<https://bit.ly/31zQoWe>>.
30. PLEYM, H. et al. Single-Dose Tranexamic Acid Reduces Postoperative Bleeding After Coronary Surgery in Patients Treated with Aspirin Until Surgery. **Anesth Analg**, v. 96, n. 4, p. 923-928, Apr 2003. Disponivel em: <<https://doi.org/bstpww2>>.

31. CASATI, V. et al. Effects of tranexamic acid on postoperative bleeding and related hematochemical variables in coronary surgery: Comparison between on-pump and off-pump techniques. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 128, n. 1, p. 83-91, Jul 2004. Disponivel em: <<https://doi.org/b9d6v7>>.
32. CHAUHAN, S. et al. Dose comparison of tranexamic acid in pediatric cardiac surgery. **Asian Cardiovasc Thorac Ann**, v. 12, n. 2, p. 121-4, Jun 2004. Disponivel em: <<https://doi.org/g8mj>>.
33. ANDREASEN, J. J.; NIELSEN, C. Prophylactic tranexamic acid in elective, primary coronary artery bypass surgery using cardiopulmonary bypass. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 26, n. 2, p. 311-7, Aug 2004. Disponivel em: <<https://doi.org/dd6fm6>>.
34. DIPROSE, P. et al. Reducing allogeneic transfusion in cardiac surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial of antifibrinolytic therapies used in addition to intra-operative cell salvage. **Br J Anaesth**, v. 94, n. 3, p. 271-8, Mar 2005. Disponivel em: <<https://doi.org/dwbx64>>.
35. BULUTCU, F. S. et al. Which may be effective to reduce blood loss after cardiac operations in cyanotic children: tranexamic acid, aprotinin or a combination? **Paediatr Anaesth**, v. 15, n. 1, p. 41-6, Jan 2005. Disponivel em: <<https://doi.org/d96n88>>.
36. YASIM, A.; RAMAZAN, A.; ATAHAN, E. Effects of topical applications of aprotinin and tranexamic acid on blood loss after open heart surgery. **The Anatolian Journal of Cardiology**, v. 5, n. 1, p. 34-40, 2005. Disponivel em: <<https://bit.ly/3bDEjB2>>.
37. KUITUNEN, A. et al. The effects of aprotinin and tranexamic acid on thrombin generation and fibrinolytic response after cardiac surgery. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 49, n. 9, p. 1272-9, Oct 2005. Disponivel em: <<https://doi.org/bs58tm>>.
38. VANEK, T. et al. Fibrinolytic inhibitors in off-pump coronary surgery: a prospective, randomized, double-blind TAP study (tranexamic acid, aprotinin, placebo). **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 28, n. 4, p. 563-8, Oct 2005. Disponivel em: <<https://doi.org/dfkqr4>>.
39. ABUL-AZM, A.; ABDULLAH, K. M. Effect of topical tranexamic acid in open heart surgery. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 23, n. 5, p. 380-4, May 2006. Disponivel em: <<https://doi.org/dtzfk7>>.
40. MURPHY, G. J. et al. A randomized trial of tranexamic acid in combination with cell salvage plus a meta-analysis of randomized trials evaluating tranexamic acid in off-pump coronary artery bypass grafting. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 132, n. 3, p. 475-80, Sep 2006. Disponivel em: <<https://doi.org/dzhs2v>>.

41. SANTOS, A. T. L. et al. A randomized, double-blind, and placebo-controlled study with tranexamic acid of bleeding and fibrinolytic activity after primary coronary artery bypass grafting. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, n. 1, p. 63-9, Jan 2006. Disponivel em: <<https://doi.org/dz7j2q>>.
42. KARKOUTI, K. et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. **Transfusion**, v. 46, n. 3, p. 327-38, Mar 2006. Disponivel em: <<https://doi.org/bm692k>>.
43. WEI, M. et al. Tranexamic acid reduces postoperative bleeding in off-pump coronary artery bypass grafting. **Scand Cardiovasc J**, v. 40, n. 2, p. 105-9, Apr 2006. Disponivel em: <<https://doi.org/cqgvg6>>.
44. BARIC, D. et al. Topical use of antifibrinolytic agents reduces postoperative bleeding: a double-blind, prospective, randomized study. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 31, n. 3, p. 366-71, Mar 2007. Disponivel em: <<https://doi.org/df9bs4>>.
45. MADDALI, M. M.; RAJAKUMAR, M. C. Tranexamic Acid and Primary Coronary Artery Bypass Surgery: a Prospective Study. **Asian Cardiovasc Thorac Ann**, v. 15, n. 4, p. 313-9, Aug 2007. Disponivel em: <<https://doi.org/g437>>.
46. MEHR-AEIN, A.; SADEGHI, M.; MADANI-CIVI, M. Does tranexamic acid reduce blood loss in off-pump coronary artery bypass? **Asian Cardiovasc Thorac Ann**, v. 15, n. 4, p. 285-9, Aug 2007. Disponivel em: <<https://doi.org/g44c>>.
47. MARTIN, K. et al. The Risks of Aprotinin and Tranexamic Acid in Cardiac Surgery: A One-Year Follow-Up of 1188 Consecutive Patients. **Anesth Analg**, v. 107, n. 6, p. 1783-90, Dec 2008. Disponivel em: <<https://doi.org/d4wvdh>>.
48. DIETRICH, W. et al. Tranexamic acid and aprotinin in primary cardiac operations: an analysis of 220 cardiac surgical patients treated with tranexamic acid or aprotinin. **Anesth Analg**, v. 107, n. 5, p. 1469-78, Nov 2008. Disponivel em: <<https://doi.org/c4mf8s>>.
49. LINDVALL, G. et al. Aprotinin is not associated with postoperative renal impairment after primary coronary surgery. **Ann Thorac Surg**, v. 86, n. 1, p. 13-9, Jul 2008. Disponivel em: <<https://doi.org/b5t76r>>.
50. MENGISTU, A. M. et al. The influence of aprotinin and tranexamic acid on platelet function and postoperative blood loss in cardiac surgery. **Anesth Analg**, v. 107, n. 2, p. 391-7, Aug 2008. Disponivel em: <<https://doi.org/d43prp>>.
51. FAWZY, H. et al. Can local application of Tranexamic acid reduce post-coronary bypass surgery blood loss? A randomized controlled trial. **Journal of Cardiothoracic Surgery**, v. 4, n. 25, 18 Jun 2009. Disponivel em: <<https://doi.org/ckhr45>>.

52. LATER, A. F. L. et al. Tranexamic acid and aprotinin in low- and intermediate-risk cardiac surgery: a non-sponsored, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 36, n. 2, p. 322-9, Aug 2009. Disponivel em: <<https://doi.org/bjqdxk>>.
53. TAGHADDOMI, R. J. et al. Tranexamic acid reduces blood loss in off-pump coronary artery bypass surgery. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, v. 23, n. 3, p. 312-5, Jun 2009. Disponivel em: <<https://doi.org/bh4vg7>>.
54. BERMAN, M. et al. Safety and efficacy of aprotinin and tranexamic acid in pulmonary endarterectomy surgery with hypothermia: review of 200 patients. **Ann Thorac Surg**, v. 90, n. 5, p. 1432-6, Nov 2010. Disponivel em: <<https://doi.org/cd43wb>>.
55. HASHEMI, J. et al. Evaluation and comparison of use of low-dose aprotinin and tranexamic acid in CABG: a double-blind, prospective, randomized study of 150 patients. **Iran Heart J**, v. 1, n. 12, p. 40-4, 2011. Disponivel em: <<https://bit.ly/3dqs4J0>>.
56. JIMÉNEZ, J. J. et al. Safety and effectiveness of two treatment regimes with tranexamic acid to minimize inflammatory response in elective cardiopulmonary bypass patients: a randomized double-blind, dose-dependent, phase IV clinical trial. **J Cardiothorac Surg**, v. 6, n. 138, 14 Oct 2011. Disponivel em: <<https://doi.org/dxbnd9>>.
57. MARTIN, K. et al. Seizures after open heart surgery: comparison of ϵ -aminocaproic acid and tranexamic acid. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, v. 25, n. 1, p. 20-5, Feb 2011. Disponivel em: <<https://doi.org/b5ngsk>>.
58. SHIMIZU, K. et al. Effect of tranexamic acid on blood loss in pediatric cardiac surgery: a randomized trial. **J Anesth**, v. 25, n. 6, p. 823-30, Dec 2011. Disponivel em: <<https://doi.org/bj3v6w>>.
59. AGGARWAL, V. et al. Utility of Sonoclot analysis and tranexamic acid in tetralogy of Fallot patients undergoing intracardiac repair. **Ann Card Anaesth**, v. 15, n. 1, p. 26-31, Jan-Mar 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/fxvrkd>>.
60. AHN, S. W. et al. Effect of tranexamic acid on transfusion requirement in dual antiplatelet-treated anemic patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. **Circ J**, v. 76, n. 1, p. 96-101, 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/d3qn3m>>.
61. CHAKRAVARTHY, M. et al. A randomized prospective analysis of alteration of hemostatic function in patients receiving tranexamic acid and hydroxyethyl starch (130/0.4) undergoing off pump coronary artery bypass surgery. **Ann Card Anaesth**, v. 15, n. 2, p. 105-10, Apr-Jun 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/g8mg>>.

62. GREIFF, G. et al. Tranexamic acid reduces blood transfusions in elderly patients undergoing combined aortic valve and coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, v. 26, n. 2, p. 232-8, Apr 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/c3zgqs>>.
63. NEJAD, M. H. G. et al. Evaluation and Comparison of Using Low-Dose Aprotinin and Tranexamic Acid in CABG: a Double Blind Randomized Clinical Trial. **J Tehran Heart Cent**, v. 7, n. 1, p. 15-8, 2012. Disponivel em: <<https://bit.ly/3rGYHur>>.
64. AOKI, M. et al. Local administration of tranexamic acid in off-pump coronary artery bypass. **Asian Cardiovascular and Thoracic Annals**, v. 20, n. 6, p. 658-62, 1 Dec 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/f44rcr>>.
65. WANG, G. et al. Tranexamic acid reduces blood loss after off-pump coronary surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Anesth Analg**, v. 115, n. 2, p. 239-43, Aug 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/cmhtwm>>.
66. ESFANDIARI, B. R.; BISTGANI, M. M.; KABIRI, M. Low dose tranexamic acid effect on post-coronary artery bypass grafting bleeding. **Asian Cardiovascular Thorac Ann**, v. 21, n. 6, p. 669-74, Dec 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/g8mk>>.
67. MAKHIJA, N. et al. Comparison of epsilon aminocaproic acid and tranexamic Acid in thoracic aortic surgery: clinical efficacy and safety. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, v. 27, n. 6, p. 1201-7, Dec 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/f2nwvx>>.
68. NOURAEI, M. et al. Decreasing blood loss and the need for transfusion after CABG surgery. **Turk J Med Sci**, v. 43, p. 273-8, 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/g8mt>>.
69. SHI, J. et al. Protective effects of tranexamic acid on clopidogrel before coronary artery bypass grafting: a multicenter randomized trial. **JAMA Surg**, v. 148, n. 6, p. 538-47, Jun 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/g8mv>>.
70. SHI, J. et al. Tranexamic Acid in on-pump coronary artery bypass grafting without clopidogrel and aspirin cessation: randomized trial and 1-year follow-up. **Ann Thorac Surg**, v. 95, n. 3, p. 795-802, Mar 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/f4pxn8>>.
71. GHAVIDEL, A. A. et al. Safety and efficacy of caproamin fides and tranexamic Acid versus placebo in patients undergoing coronary artery revascularization. **J Cardiovascular Thorac Res**, v. 6, n. 3, p. 197-202, 2014. Disponivel em: <<https://doi.org/g8mm>>.

72. FARAONI, D. et al. Effect of two doses of tranexamic acid on fibrinolysis evaluated by thromboelastography during cardiac surgery. **Eur J Anaesthesiol**, v. 31, n. 9, p. 491-8, Sep 2014. Disponivel em: <<https://doi.org/f6ddrt>>.
73. HOSSEINI, H. et al. Evaluations of topical application of tranexamic acid on post-operative blood loss in off-pump coronary artery bypass surgery. **Saudi J Anaesth**, v. 8, n. 2, p. 224-8, Apro 2014. Disponivel em: <<https://doi.org/g4nj>>.
74. YANARTAS, M. et al. The effects of tranexamic acid and 6% hydroxyethyl starch (HES) solution (130/0.4) on postoperative bleeding in coronary artery bypass graft (CABG) surgery. **Int J Clin Exp Med**, v. 8, n. 4, p. 5959-71, 15 Apr 2015. Disponivel em: <<https://bit.ly/31zhmxy>>.
75. KIMENAI, D. M. et al. Effectiveness of pericardial lavage with or without tranexamic acid in cardiac surgery patients receiving intravenous tranexamic acid: a randomized controlled trial. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 50, n. 6, p. 1124-31, Dec 2016. Disponivel em: <<https://doi.org/g8mr>>.
76. MYLES, P. S. et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. **N Engl J Med**, v. 376, n. 2, p. 136-48, 12 Jan 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/g8ms>>.
77. ZHANG, Y. et al. Effects of tranexamic acid on short-term and long-term outcomes of on-pump coronary artery bypass grafting: randomized trial and 7-year follow-up. **Cardiovasc Ther**, v. 36, n. 6, p. e12472, Dec 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/g9p2>>.
78. REID, R. W. et al. The efficacy of tranexamic acid versus placebo in decreasing blood loss in pediatric patients undergoing repeat cardiac surgery. **Anesth Analg**, v. 84, n. 5, p. 990-6, May 1997. Disponivel em: <<https://doi.org/fhn6nd>>.
79. KAMADA, Y. et al. Celite-activated viscometer Sonoclot can measure the suppressive effect of tranexamic acid on hyperfibrinolysis in cardiac surgery. **J Anesth**, v. 15, n. 1, p. 17-21, 2001. Disponivel em: <<https://doi.org/ct9w74>>.
80. KARSKI, J. et al. Tranexamic acid and early saphenous vein graft patency in conventional coronary artery bypass graft surgery: a prospective randomized controlled clinical trial. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 130, n. 2, p. 309-14, Aug 2005. Disponivel em: <<https://doi.org/bdvtzs>>.
81. SANDER, M. et al. Mortality associated with administration of high-dose tranexamic acid and aprotinin in primary open-heart procedures: a retrospective analysis. **Crit Care**, v. 14, n. 4, p. R148, 2010. Disponivel em: <<https://doi.org/fd3r8t>>.

82. ZHANG, S.-J. et al. The effects of tranexamic acid in pediatric extracorporeal circulation. **Chin J ECC**, v. 8, n. 3, p. 166-9, 2010. Disponivel em: <<https://doi.org/g9p7>>.
83. KEYL, C. et al. High-dose tranexamic acid is related to increased risk of generalized seizures after aortic valve replacement. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 39, n. 5, p. e114-21, May 2011. Disponivel em: <<https://doi.org/dgpsxd>>.
84. KALAVROUZIOS, D. et al. High-Dose Tranexamic Acid Is an Independent Predictor of Early Seizure After Cardiopulmonary Bypass. **Ann Thorac Surg**, v. 93, n. 1, p. 148-54, Jan 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/bzmv2v>>.
85. MANJI, R. A. et al. Seizures following cardiac surgery: the impact of tranexamic acid and other risk factors. **Can J Anaesth**, v. 59, n. 1, p. 6-13, Jan 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/drbcrb>>.
86. YANG, J.-M. et al. Tranexamic Acid Application in Open Heart Valve Replacement Surgery. **Chinese Journal of Modern Operative Surgery**, v. 21, n. 2, p. 117-20, 2017. Disponivel em: <<https://doi.org/g59t>>.
87. ZONIS, Z. et al. The effect of preoperative tranexamic acid on blood loss after cardiac operations in children. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 111, n. 5, p. 982-7, May 1996. Disponivel em: <<https://doi.org/ftsjhk>>.
88. LEVIN, E. et al. Hemostatic parameters and platelet activation marker expression in cyanotic and acyanotic pediatric patients undergoing cardiac surgery in the presence of tranexamic acid. **Thromb Haemost**, v. 83, n. 1, p. 54-9, Jan 2000. Disponivel em: <<https://doi.org/g438>>.
89. UOZAKI, Y. et al. Effect of tranexamic acid on blood loss reduction after cardiopulmonary bypass. **Jpn J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 49, n. 5, p. 273-8, May 2001. Disponivel em: <<https://doi.org/frznt4>>.
90. FERGUSSON, D. A. et al. A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery. **N Engl J Med**, v. 358, n. 22, p. 2319-31, 14 May 2008. Disponivel em: <<https://doi.org/bbq86k>>.
91. BELL, D. et al. Tranexamic Acid in cardiac surgery and postoperative seizures: a case report series. **Heart Surg Forum**, v. 13, n. 4, p. E257-9, Aug 2010. Disponivel em: <<https://doi.org/fst7hx>>.
92. SHARMA, V. et al. The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11 529 patients. **Anaesthesia**, v. 69, n. 2, p. 124-30, Feb 2014. Disponivel em: <<https://doi.org/f5ptnz>>.

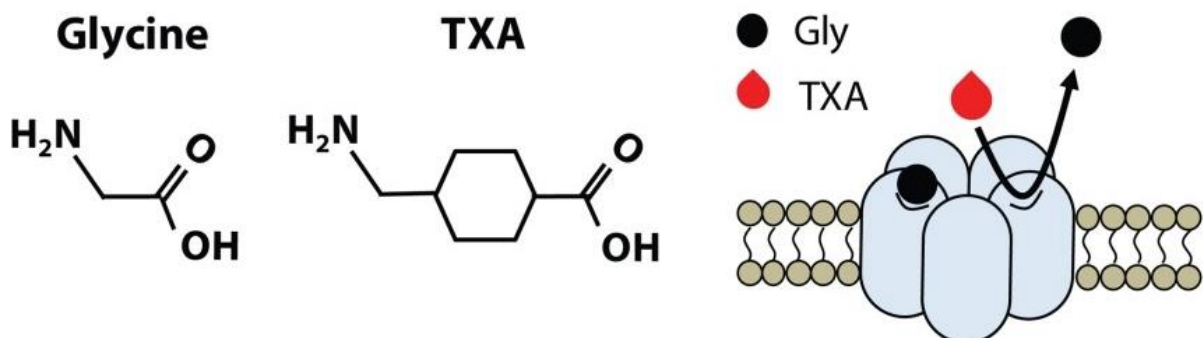
93. FENG, J.-L. et al. Study on the protective effect of tranexamic acid evaluated by thromboelastography in cardiopulmonary bypass. **Acta Academiae Medicinae Weifang**, n. 6, p. 433-5, 2015. Disponivel em: <<https://bit.ly/3yHu4Xc>>.
94. COFFEY, A. et al. The use of tranexamic acid to reduce postoperative bleeding following cardiac surgery: a double-blind randomized trial. **Am Surg**, v. 61, n. 7, p. 566-8, Jul 1995. Disponivel em: <<https://bit.ly/3lrLBpW>>.
95. CHAUHAN, S. et al. Tranexamic acid in paediatric cardiac surgery. **Indian J Med Res**, v. 118, p. 86-9, Aug 2003. Disponivel em: <<https://bit.ly/3Aqvc2i>>.
96. CHAUHAN, S. et al. Comparison of epsilon aminocaproic acid and tranexamic acid in pediatric cardiac surgery. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, v. 18, n. 2, p. 141-3, Apr 2004. Disponivel em: <<https://doi.org/c6zpc3>>.
97. EBRAHIM, H. et al. The effects of tranexamic acid on postoperative bleeding in coronary artery bypass graft surgery. **Tehran Univ Med J**, v. 70, n. 3, p. 176-82, 2012. Disponivel em: <<https://bit.ly/3p6TWsh>>.
98. KOSTER, A. et al. Moderate dosage of tranexamic acid during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and convulsive seizures: incidence and clinical outcome. **Br J Anaesth**, v. 110, n. 1, p. 34-40, Jan 2013. Disponivel em: <<https://doi.org/f4jf47>>.
99. ZHAO, N. et al. Effect of tranexamic acid on coagulation function and blood loss during perioperative valve replacement operation under cardiopulmonary bypass. **J Ningxia Med Uni**, v. 36, n. 5, p. 519-22, 2014. Disponivel em: <<https://doi.org/g9qf>>.
100. SHAH, M. U. A. et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative bleeding in open-heart surgery: myth or fact? **J Coll Physicians Surg Pak**, v. 23, n. 5, p. 161-5, Mar 2015. Disponivel em: <<https://bit.ly/33K6IKX>>.
101. SPEEKENBRINK, R. G. H. et al. Hemostatic efficacy of dipyridamole, tranexamic acid, and aprotinin in coronary bypass grafting. **Ann Thorac Surg**, v. 59, n. 2, p. 438-42, Feb 1995. Disponivel em: <<https://doi.org/crmmbn>>.
102. MANGANO, D. T.; TUDOR, I. C.; DIETZEL, C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. **N Engl J Med**, v. 354, n. 4, p. 353-65, Jan 2006. Disponivel em: <<https://doi.org/bjtsx8>>.
103. BARIC, D. et al. **Systemic usage of tranexamic acid is superior to topical:** randomized placebo controlled trial. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. [S.l.]: [s.n.]. 2011.

104. AOKI, M. et al. Can local administration of tranexamic acid reduce aspirin-induced bleeding in off-pump coronary artery bypass grafting (CABG). **Kyobu Geka**, v. 13, n. 66, p. 1119-25, 2013. Disponivel em: <<https://bit.ly/3e7ipaQ>>.
105. FALANA, O.; PATEL, G. Efficacy and safety of tranexamic acid versus ϵ -aminocaproic acid in cardiovascular surgery. **Ann Pharmacother**, v. 48, n. 12, p. 1563-9, Dec 2014. Disponivel em: <<https://doi.org/f6qpwp>>.
106. CHAUDHARY, F. A. et al. Topical use of tranexamic acid in open heart surgery. **J Pak Med Assoc**, v. 68, n. 4, p. 538-42, Apr 2018. Disponivel em: <<https://bit.ly/3bND5TZ>>.
107. MIRMOHAMMADSADEGHI, A.; MIRMOHAMMADSADEGHI, M.; KHEIRI, M. Does topical tranexamic acid reduce postcoronary artery bypass graft bleeding? **J Res Med Sci**, v. 23, n. 6, 29 Jan 2018. Disponivel em: <<https://doi.org/gc2rgs>>.
108. HEKMAT, K. et al. Impact of tranexamic acid vs. aprotinin on blood loss and transfusion requirements after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomised, double-blind trial. **Curr Med Res Opin**, v. 20, n. 1, p. 121-6, Jan 2004. Disponivel em: <<https://doi.org/fszrj2>>.

5.10 MATERIAL SUPLEMENTAR III – FISIOPATOLOGIA DAS CONVULSÕES

Primeiramente, os modelos experimentais com animais sugerem que as propriedades pró-convulsivantes do AT são oriundas de seu efeito direto sobre o sistema nervoso central¹, visto que a aplicação de AT no córtex^{2,3} de camundongos ou na cisterna magna⁴ de gatos desencadeia convulsões generalizadas. As convulsões podem ocorrer devido à alta concentração persistente do ácido tranexâmico no cérebro durante o período pós-operatório imediato⁵. Em segundo lugar, o AT aumenta diretamente a excitabilidade das redes neuronais e a hiperexcitabilidade produzida pelo AT resulta de uma neurotransmissão inibitória reduzida ou desinibição^{1,5,6}. Terceiro, o AT inibe competitivamente os receptores do ácido gama-aminobutírico tipo A (GABA_A)^{7,5} mas apenas em concentrações maiores do que as encontradas no líquido cefalorraquidiano dos pacientes¹. Ainda que a inibição dos receptores do GABA_A possivelmente contribua para as convulsões associadas ao AT, outros receptores-alvo de alta afinidade provavelmente existam no sistema nervoso central^{1,5,6}. Quarto, a potência do AT é maior para os receptores de glicina^{1,5} os quais desencadeiam uma corrente tônica inibitória nos neurônios. Sendo assim, as propriedades pró-convulsivantes do AT são possivelmente mediadas pela desinibição da corrente tônica da glicina^{1,6,7}.

Figura 7 – O ácido tranexâmico e o receptor da glicina. O ácido tranexâmico é um antagonista competitivo dos receptores da glicina. Suas moléculas são análogas estruturais, sugerindo que elas competem entre si no sítio de ligação agonista dos receptores da glicina.



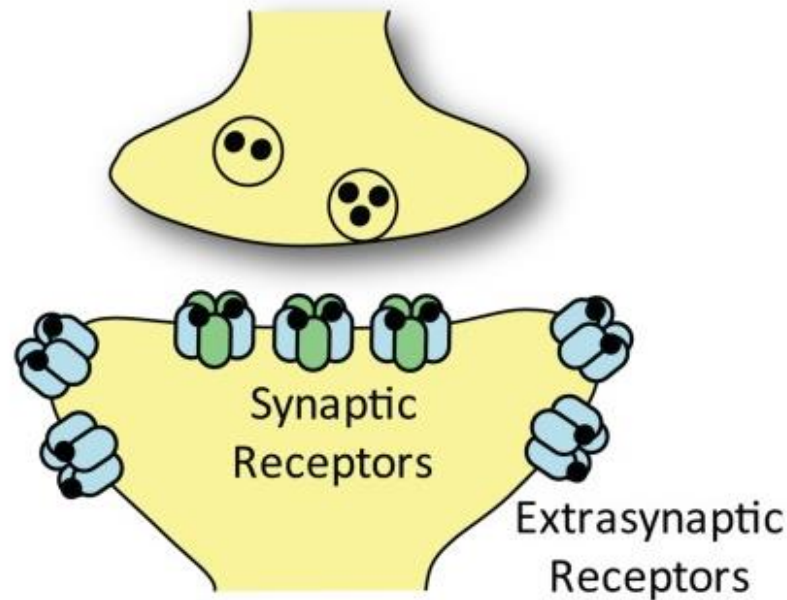
Fonte: LECKER, 2016¹.

O AT é estruturalmente semelhante ao neurotransmissor glicina⁵, um importante neurotransmissor inibitório no cérebro e na medula espinhal. Os receptores da

glicina estão predominantemente expressos na medula espinhal e no tronco cerebral, mas também estão extensamente expressos no córtex pré-frontal, no hipocampo e na amígdala⁸. Estes receptores são canais de íons cloreto pentaméricos compostos de subunidades α_{1-4} e β ⁹. A composição das subunidades de cada receptor determina suas propriedades farmacológicas, bem como seus padrões de expressão no sistema nervoso central e regiões subcelulares dos neurônios¹⁰.

Os receptores da glicina no sistema nervoso central são mediadores de duas formas distintas de inibição⁸: fásica (resposta transitória com um ou poucos potenciais de ação no início do estímulo seguido de acomodação) e tônica (resposta sustentada, a qual é ativada durante o curso do estímulo). Correntes inibitórias fásicas são disparadas por receptores agrupados nos terminais pós-sinápticos, os quais são ativados por liberação síncrona de grandes concentrações de glicina¹¹. Correntes tônicas de glicina intermediam uma forma parácrina de inibição que é disparada por receptores de glicina extra-sinápticos, os quais são ativados com concentrações baixas de glicina extravasadas da fenda sináptica ou pela glicina que é liberada por mecanismos não vesiculares¹¹. A condutância glicinérgica tônica inibitória foi identificada no hipotálamo, no hipocampo e no corno dorsal do cordão espinhal¹². As propriedades farmacológicas e fisiológicas dos receptores de glicina que disparam inibição pós-sináptica e tônica podem diferir consideravelmente¹³.

Figura 8 – Distribuição dos receptores inibitórios no neurônio. A corrente tônica da glicina é altamente sensível à inibição do ácido tranexâmico. Receptores inibitórios estão expressos nas regiões sinápticas e extra sinápticas do neurônio. Estes receptores são compostos por diferentes subunidades e apresentam propriedades farmacológicas distintas. Os receptores extra sinápticos são mediadores da condutância tônica inibitória.



Fonte: LECKER, 2016¹.

A fim de determinar se os receptores de glicina representam alvos clinicamente relevantes para o AT, a concentração deste medicamento foi aferida no líquido cefalorraquidiano dos pacientes. Amostras sanguíneas e do líquido cefalorraquidiano foram obtidas a partir de pacientes submetidos a cirurgia de correção da aorta toraco-abdominal em tempos correspondentes às principais etapas do procedimento⁵. Este foi o procedimento de escolha, pois envolve a inserção de um cateter no espaço intratecal lombar para drenar o líquido cefalorraquidiano, melhorando o fluxo sanguíneo na medula espinhal, a fim de reduzir o dano neurológico durante este tipo de procedimento^{14,15}. Surpreendentemente, o perfil temporal das concentrações de AT no soro e no líquido cefalorraquidiano foram substancialmente diferentes. O pico de concentração no soro ($1,9 \pm 0,4$ mM) aconteceu após o término da CEC, enquanto que o pico de concentração no líquido cefalorraquidiano ($220,8 \pm 116,7$ μ M) ocorreu após o término da infusão contínua. Dado que a menos de 3% do AT circula associado a proteínas¹⁶, os picos de concentração no líquido cefalorraquidiano aferidos estavam dentro

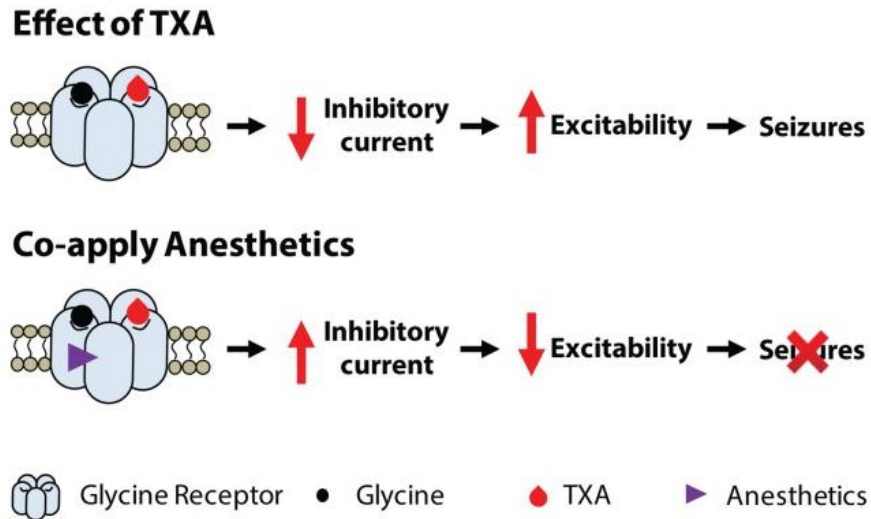
do intervalo necessário para inibir a corrente desencadeada por uma baixa concentração do agonista ($IC_{50} = 93,1 \pm 2,7 \mu M$)⁵.

Estudos anteriores haviam mostrado que desinibição, secundária a funcionalidade reduzida do receptor de glicina, pode gerar potenciais de campo epileptiformes espontâneos ou eventos que se assemelham a convulsões em modelos corticais experimentais^{17,18}. Sendo assim, foi avaliado se o AT poderia aumentar a frequência destes eventos, como fora demonstrado para outras drogas pró-epiléticas^{19,20,21}. Em concentrações semelhantes as que foram aferidas no líquido cefalorraquidiano dos pacientes (200 μM), observou-se o dobro da frequência de eventos convulsivos, o que reforça a hipótese de que o AT aumenta a excitabilidade da rede neural⁵.

Anestésicos, incluindo o isoflurano²² e propofol²³, aumentam alostericamente a potência de atividade dos receptores da glicina^{23,24,25}. Visto que as convulsões ocorrem frequentemente durante a reversão da anestesia e no período pós-operatório imediato^{26,27,28,29,30}, foi levantada a hipótese de que estas medicações poderiam reverter ou atenuar a inibição dos receptores da glicina pelo AT. A aplicação de isoflurano em concentrações clinicamente relevantes (150-250 μM) reduziu a inibição causada pelo AT, ao passo que uma concentração menor (50 μM) não apresentou efeito. Já a aplicação de propofol em concentrações próximas as que ocorrem durante a anestesia (1 μM)³¹ não apresentou efeito significativo na inibição causada pelo AT, ao passo que uma concentração maior (3 μM) a reverteu.

O benzodiazepínico midazolam é utilizado com frequência como anticonvulsivante na unidade de tratamento intensivo³². Ele atua como modular seletivo positivo do receptor $GABA_A$, mas não tem efeito sobre os receptores da glicina³³. Em uma concentração alta (1 μM), o midazolam não apresentou efeito sobre a inibição mediada pelo AT.

Figura 9 – O mecanismo das convulsões associadas ao ácido tranexâmico e a reversão da inibição mediada por ele pelos anestésicos. O ácido tranexâmico se liga aos receptores da glicina resultando em uma redução da corrente inibitória. A diminuição na condução de ânions aumenta a excitabilidade neural dando origem às convulsões. Anestésicos revertem o efeito do ácido tranexâmico potencializando a funcionalidade do receptor de glicina e, através disto, previnem ou revertem as convulsões induzidas por ele.



Fonte: LECKER, 2016¹.

O AT bloqueia competitivamente os receptores da glicina sem exercer efeito direto sobre eles. As concentrações de AT no sistema nervoso central, observadas entre o término da cirurgia e o pós-operatório imediato, são suficientes para não desencadear a corrente inibitória causada por uma baixa concentração de glicina sob condições normais. Sendo assim, o bloqueio competitivo dos receptores da glicina pelo AT possibilita o aumento na incidência de convulsões.

REFERÊNCIAS

1. LECKER, I. et al. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment. **Ann Neurol**, v. 79, n. 1, p. 18-26, Jan 2016. Disponível em: <<https://doi.org/f8bqs3>>.
2. SCHLAG, M. G. et al. Epileptic Seizures Following Cortical Application of Fibrin Sealants Containing Tranexamic Acid in Rats. **Acta Neurochir (Wien)**, v. 144, n. 1, p. 63-9, Jan 2002. Disponível em: <<https://doi.org/cm2rxr>>.
3. PELLEGRINI, A. et al. Feline generalized epilepsy induced by tranexamic acid (AMCA). **Epilepsia**, v. 23, n. 1, p. 35-45, Feb 1982. Disponível em: <<https://doi.org/d426cx>>.
4. A., Y. et al. Cerebral complication of antifibrinolytic therapy in the treatment of ruptured intracranial aneurysm. Animal experiment and a review of literature. **Eur Neurol**, v. 19, n. 2, p. 77-84, 1980. Disponível em: <<https://doi.org/cspvdg>>.
5. LECKER, I. et al. Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors. **J Clin Invest**, v. 122, n. 12, p. 4654-66, Dec 2012. Disponível em: <<https://doi.org/f4gg3h>>.
6. KRATZER, S. et al. Tranexamic Acid Impairs γ -Aminobutyric Acid Receptor Type A-mediated Synaptic Transmission in the Murine Amygdala: A Potential Mechanism for Drug-induced Seizures? **Anesthesiology**, v. 120, n. 3, p. 639-49, Mar 2014. Disponível em: <<https://doi.org/f5wjvg>>.
7. FURTMÜLLER, R. et al. Tranexamic acid, a widely used antifibrinolytic agent, causes convulsions by a gamma-aminobutyric acid(A) receptor antagonistic effect. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 301, n. 1, p. 168-73, Apr 2002. Disponível em: <<https://doi.org/c69cgb>>.
8. BETZ, H.; LAUBE, B. Glycine receptors: recent insights into their structural organization and functional diversity. **J Neurochem**, v. 97, n. 6, p. 1600-10, Jun 2006. Disponível em: <<https://doi.org/dfpdkn>>.
9. COLQUHOUN, D.; SIVILOTTI, L. G. Function and structure in glycine receptors and some of their relatives. **Trends Neurosci**, v. 27, n. 6, p. 337-44, Jun 2004. Disponível em: <<https://doi.org/fn9f6j>>.
10. LYNCH, J. W. Molecular Structure and Function of the Glycine Receptor Chloride Channel. **Physiol Rev**, v. 84, n. 4, p. 1051-95, Oct 2004. Disponível em: <<https://doi.org/fmqc9b>>.

11. MULLER, E.; LE-CORRONC, H.; LEGENDRE, P. Extrasynaptic and postsynaptic receptors in glycinergic and GABAergic neurotransmission: a division of labor? **Front Mol Neurosci**, v. 1, n. 3, Mar 2008. Disponivel em: <<https://doi.org/b3trbz>>.
12. TAKAZAWA, T.; MACDERMOTT, A. B. Glycinergic and GABAergic tonic inhibition fine tune inhibitory control in regionally distinct subpopulations of dorsal horn neurons. **J Physiol**, v. 588, n. 14, p. 2571-87, 15 Jul 2010. Disponivel em: <<https://doi.org/bsf4m4>>.
13. LYNCH, J. W. Native glycine receptor subtypes and their physiological roles. **Neuropharmacology**, v. 56, n. 1, p. 303-9, Jan 2009. Disponivel em: <<https://doi.org/bh59hf>>.
14. FEDOROW, C. A. et al. Lumbar cerebrospinal fluid drainage for thoracoabdominal aortic surgery: rationale and practical considerations for management. **Anesth Analg**, v. 111, n. 1, p. 46-58, Jul 2010. Disponivel em: <<https://doi.org/ddzk2k>>.
15. CINÀ, C. S. et al. Cerebrospinal fluid drainage to prevent paraplegia during thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery: a systematic review and meta-analysis. **J Vasc Surg**, v. 40, n. 1, p. 36-44, Jul 2004. Disponivel em: <<https://doi.org/dwm69v>>.
16. MCCORMACK, P. L. Tranexamic Acid. **Drugs**, v. 72, n. 5, p. 585-617, 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/gfvgt>>.
17. KIRCHNER, A. et al. Effects of taurine and glycine on epileptiform activity induced by removal of Mg²⁺ in combined rat entorhinal cortex-hippocampal slices. **Epilepsia**, v. 44, n. 9, p. 1145-52, Sep 2003. Disponivel em: <<https://doi.org/bqchq9>>.
18. STRAUB, H.; KÖHLING, R.; SPECKMANN, E. J. Strychnine-induced epileptiform activity in hippocampal and neocortical slice preparations: suppression by the organic calcium antagonists verapamil and flunarizine. **Brain Res**, v. 773, n. 1-2, p. 173-80, 31 Oct 1997. Disponivel em: <<https://doi.org/cszxsg>>.
19. ALGER, B. E.; NICOLL, R. A. Epileptiform burst afterhyperpolarization: calcium-dependent potassium potential in hippocampal CA1 pyramidal cells. **Science**, v. 210, n. 4474, p. 1122-4, 5 Dec 1980. Disponivel em: <<https://doi.org/d5wxs2>>.
20. SCHWARTZKROIN, P. A.; PRINCE, D. A. Changes in excitatory and inhibitory synaptic potentials leading to epileptogenic activity. **Brain Res**, v. 183, n. 1, p. 61-76, 3 Feb 1980. Disponivel em: <[10.1016/0006-8993\(80\)90119-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(80)90119-5)>.

21. DINGLELINE, R.; GJERSTAD, L. Reduced inhibition during epileptiform activity in the in vitro hippocampal slice. **J Physiol**, v. 305, p. 297-313, Aug 1980. Disponivel em: <<https://doi.org/g6pd>>.
22. LOBO, I. A.; HARRIS, R. A. Sites of alcohol and volatile anesthetic action on glycine receptors. **Int Rev Neurobiol**, v. 65, p. 53-87, 2005. Disponivel em: <<https://doi.org/fj8p2m>>.
23. HALES, T. G.; LAMBERT, J. J. The actions of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurones. **Br J Pharmacol**, v. 104, n. 3, p. 619-28, Nov 1991. Disponivel em: <<https://doi.org/g6n2>>.
24. AHRENS, J. et al. A Transmembrane Residue Influences the Interaction of Propofol with the Strychnine-Sensitive Glycine $\alpha 1$ and $\alpha 1\beta$ Receptor. **Anesth Analg**, v. 107, n. 6, p. 1875-83, Dec 2008. Disponivel em: <<https://doi.org/bqx7zv>>.
25. DOWNIE, D. L. et al. Effects of inhalational general anaesthetics on native glycine receptors in rat medullary neurones and recombinant glycine receptors in *Xenopus* oocytes. **Br J Pharmacol**, v. 118, n. 3, p. 493-502, Jun 1996. Disponivel em: <<https://doi.org/g6n3>>.
26. MANJI, R. A. et al. Seizures following cardiac surgery: the impact of tranexamic acid and other risk factors. **Can J Anaesth**, v. 59, n. 1, p. 6-13, Jan 2012. Disponivel em: <<https://doi.org/drbcrb>>.
27. MURKIN, J. M. et al. High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. **Anesth Analg**, v. 110, n. 2, p. 350-3, 1 Feb 2010. Disponivel em: <<https://doi.org/cgnmz2>>.
28. KEYL, C. et al. High-dose tranexamic acid is related to increased risk of generalized seizures after aortic valve replacement. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 39, n. 5, p. e114-21, May 2011. Disponivel em: <<https://doi.org/dgpsxd>>.
29. SANDER, M. et al. Mortality associated with administration of high-dose tranexamic acid and aprotinin in primary open-heart procedures: a retrospective analysis. **Crit Care**, v. 14, n. 4, p. R148, 2010. Disponivel em: <<https://doi.org/fd3r8t>>.
30. CASATI, V. et al. Tranexamic acid for trauma. **Lancet**, v. 376, n. 9746, p. 1049-50, 25 Sep 2010. Disponivel em: <<https://doi.org/frhp8w>>.
31. REHBERG, B.; DUCH, D. S. Suppression of Central Nervous System Sodium Channels by Propofol. **Anesthesiology**, v. 91, n. 2, p. 512-20, Aug 1999. Disponivel em: <<https://doi.org/cwqd74>>.

32. BLECK, T. P. Intensive care unit management of patients with status epilepticus. **Epilepsia**, v. 48, n. Suppl 8, p. 59-60, 2007. Disponivel em: <<https://doi.org/bg54hc>>.
33. KOHNO, T. et al. Actions of Midazolam on GABAergic Transmission in Substantia Gelatinosa Neurons of Adult Rat Spinal Cord Slices. **Anesthesiology**, v. 92, n. 2, p. 507-15, Feb 2000. Disponivel em: <<https://doi.org/bq5qn6>>.

6 Conclusões

Apesar de ainda haver espaço para condução de ensaios clínicos e revisões sistemáticas de melhor qualidade metodológica, as evidências atuais sustentam que a utilização do AT em cirurgia cardíaca reduz as perdas sanguíneas, o risco de reoperação por sangramento, a necessidade e o volume de hemocomponentes transfundidos. Além disto, ele não aumenta a ocorrência de eventos tromboembólicos, injúria renal aguda ou a mortalidade.

Não obstante todos estes benefícios, o AT aumenta a ocorrência de convulsões ao bloquear competitivamente receptores inibitórios no sistema nervoso central. Contudo, este risco pode ser mitigado por drogas anestésicas que sensibilizam os receptores da glicina e os receptores GABA_A, em particular o isoflurano e em menor grau o propofol. Podendo este ser o enfoque de estudos futuros.

O AT é um medicamento com custo acessível, eficaz e segura na redução de perdas sanguíneas e de transfusões de hemocomponentes em cirurgias cardíacas.

ANEXO A – FORMULÁRIO AMSTAR2

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p>		
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <u>P</u>opulation <input type="checkbox"/> <u>I</u>ntervention <input type="checkbox"/> <u>C</u>omparator group <input type="checkbox"/> <u>O</u>utcome 	<p>Optional (recommended)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p>		
<p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> review question(s) <input type="checkbox"/> a search strategy <input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria <input type="checkbox"/> a risk of bias assessment 	<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity <input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p>		
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <i>Explanation for including only RCTs</i> <input type="checkbox"/> <i>OR Explanation for including only NRSI</i> <input type="checkbox"/> <i>OR Explanation for including both RCTs and NRSI</i> 		
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p>		
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) <input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy <input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language) 	<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies <input type="checkbox"/> searched trial/study registries <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field <input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature <input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p>		
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include <input type="checkbox"/> <i>OR</i> two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer. 		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- | | |
|--|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. | <input type="checkbox"/> No |

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

- provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

- Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study
- Yes
- Partial Yes
- No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

- described populations
- described interventions
- described comparators
- described outcomes
- described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- described population in detail
- described intervention in detail (including doses where relevant)
- described comparator in detail (including doses where relevant)
- described study's setting
- timeframe for follow-up
- Yes
- Partial Yes
- No

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- unconcealed allocation, *and*
- lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

- allocation sequence that was not truly random, *and*
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome
- Yes
- Partial Yes
- No
- Includes only NRSI

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- from confounding, *and*
- from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- methods used to ascertain exposures and outcomes, *and*
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome
- Yes
- Partial Yes
- No
- Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

- Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies
- Yes
- No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs

For Yes:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

For NRSI

For Yes:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |
| <input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review | |

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. | <input type="checkbox"/> No |
| | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

- | | |
|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results | <input type="checkbox"/> No |

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

- | | |
|--|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results | |
| <input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review | <input type="checkbox"/> Yes |
| | <input type="checkbox"/> No |

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias | <input type="checkbox"/> Yes |
| | <input type="checkbox"/> No |
| | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No |

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

ANEXO B – ORIENTAÇÕES SOBRE O PREENCHIMENTO DO
AMSTAR2

AMSTAR 2 guidance document

Many of the items in AMSTAR 2 are written to be self-explanatory. However, the underlying issues are often complex, and subject to varying interpretation, particularly when judgments are made across a wide spectrum of interventions. Here we provide additional guidance on use of AMSTAR 2. Material in this document overlaps with that in the published paper. This is intentional, as this Appendix is intended to be a stand-alone document.

We emphasise this is guidance – it gives an indication of how we think the criteria should be applied in settings where reviews are conducted of well-defined (usually clinical) interventions. Individual users, of course, may find it necessary to deviate from the guidance both in addressing individual domains and in making an overall appraisal of a systematic review. We ask that in doing so they document these variations so that others can benefit from their experiences

AMSTAR 2 is not designed to generate an overall ‘score’. A high score may disguise critical weaknesses in specific domains, such as an inadequate literature search or are a failure to assess risk of bias (ROB) with individual studies that were included in a systematic review. In making an overall rating of systematic review it is important to take account of flaws in critical domains, which may greatly weaken the confidence that can be placed in a systematic review.

Item 1: Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

It is common practice to use PICO description (population, intervention, control group and outcome) as an organising framework for a study question. Sometimes timeframe should be added if this is critical in determining the likelihood of a study capturing relevant clinical outcomes (e.g. an effect of the intervention is only expected after several years). PICO identifies the elements that should be described in detail in the report of the systematic review and should enable the appraiser to judge selection of studies, and their combinability, and enable the user of the review to determine applicability of the results. Authors of systematic reviews do not always make the elements of PICO explicit but they should be discernable through a careful reading of the abstract, introduction and methods sections. To score ‘Yes’ appraisers should be confident that the 4 elements of PICO are described somewhere in the report.

Item 2: Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

Systematic reviews are a form of observational research and the methods for the review should be agreed on before the review commences. Adherence to a well-developed protocol reduces the risk of bias in the review. Authors should demonstrate that they worked with a written protocol with independent verification. This can take the form of registration (e.g. at PROSPERO - <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>), an open publication journal (e.g. BMJ Open) or a dated submission to a research office or research ethics board. The research questions and the review study methods should have been planned ahead of conducting the review. At a minimum this should be stated in the report (scores ‘Partial Yes’). To score ‘Yes’ authors should demonstrate that they worked with a written protocol with independent verification (by a registry

or another independent body, e.g. research ethics board or research office) before the review was undertaken. Appraisers should compare the published report of the review with the registered protocol, when the latter is available. If there are deviations from the protocol appraisers should determine whether these are reported and justified by review authors. Obvious unexplained discrepancies should result in downgrading of the rating.

Item 3: Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

The selection of study types for inclusion in systematic reviews should not be arbitrary. The authors should indicate that they followed a strategy. The general rule (this may have to be inferred from what the authors actually wrote) is that they asked first whether a review restricted to RCTs would have given an incomplete summary of the effects of a treatment. This might be because there were no relevant RCTs or because of missing outcomes in available RCTs [usually harms], inadequate statistical power, restrictive populations, or unrepresentative control/intervention treatments. If the answer to this general question is yes the inclusion of non-randomized studies of the intervention(s) is justified. Conversely, **to justify restriction of the review to RCTs the authors should argue that they can provide a complete picture of the effects they are interested in.** Restriction of a review to only NRSI is justified when RCTs cannot provide the necessary outcome data, or in the case where reviews of RCTs have been completed and the review of NRSI will complement what is already known. Inclusion of both RCTs and NRSI may be justified to get a complete picture of the effectiveness and harms associated with an intervention. In this situation we recommend (see below) that these two types of studies are assessed and combined independently (if meta-analysis is appropriate). This is a somewhat neglected area and even with guidance it can be difficult to judge the extent to which a review meets the rating criteria. The justification for selection of study designs may have to be inferred from a careful reading of the complete study report.

Item 4: Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

At least two bibliographic databases should be searched. The report should include years and databases examined (e.g., Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms should be reported and the full search strategy available on request. Searches should be supplemented by checking published reviews, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the reference list from the studies found. Sometimes it is necessary to approach authors of original studies to clarify results or obtain updates or corrections. Publications in all relevant languages should be sought and a justification provided when there are language restrictions. We have highlighted the need for searching the grey literature in some cases. Grey literature is sometimes important with reports of policy and program evaluations that are only available from web sites (e.g. government, non-government or health technology agencies). These may or may not have been subject to peer review and such appraisals should be looked for. Where the grey literature is considered important, authors should have searched appropriate sources, such as trial registries, conference abstracts, dissertations, and unpublished reports on personal websites (e.g. universities, ResearchGate). In addition, trials of medical interventions may not have been published in peer-reviewed journals but can be obtained directly from company sponsors or directly from investigators. To score

‘Yes’ appraisers should be satisfied that all relevant aspects of the search have been addressed by review authors.

Item 5: Did the review authors perform study selection in duplicate?

Best practice requires two review authors to determine eligibility of studies for inclusion in systematic reviews. This involves checking the characteristics of a study (from title, abstract and full text) against the elements of the research question. In the response options, we point to the desirability of review authors describing inter-rater agreement across a sample of studies being considered for inclusion in the review. A consensus process should have been used when disagreements arose in study selection. If one individual carried out selection of all studies, with a second reviewer checking agreement on a sample of studies, we recommend that a Kappa score indicating ‘strong’ agreement (0.80 or greater) should have been achieved. There should have been at least two independent assessors for study selection. A consensus process should have been used when disagreements arose in study selection. In the event that one individual carried out selection of studies a second reviewer should have checked agreement on a sample of representative studies and they should have achieved a kappa score of 0.80 or greater.

Item 6: Did the review authors perform data extraction in duplicate?

As in Item 5, there should have been at least two independent assessors performing data extraction. A consensus process should have been used when disagreements arose. In the event that one individual carried out data extraction a second reviewer should have checked agreement on a sample of studies and they should have achieved a kappa score of 0.80 or greater.

Item 7: Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

This item requires review authors to provide a complete list of potentially relevant studies with justification for the exclusion of each. Non-inclusion of studies may be necessary for a range of reasons, based on inappropriate/ irrelevant populations, interventions and controls. Exclusion should not be based on risk of bias, which is dealt with separately and later in the review process. Unjustified exclusion may bias the review findings and we encourage an inclusive approach in the early stages of a review. This item requires review authors to provide a complete list of potentially relevant studies with justification for the exclusion of each one.

Item 8: Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

The description of subjects, interventions, controls, outcomes, design, analysis and settings of the studies should be provided. The detail should be sufficient for an appraiser, or user, to make judgments about the extent to which the studies were appropriately chosen (in relation to the PICO structure) and whether the study populations and interventions were relevant their own practice or policy. The descriptors also provide a framework for studying heterogeneity in intervention effects (e.g. by dose, age range, clinical setting etc.)

Item 9: Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

This is a crucial part of the appraisal of any systematic review, particularly those that include non-randomized studies of interventions (NRSI). The key appraisal question is whether review authors have taken account of the risk of bias when summarising and interpreting the results.

When the review is confined to randomized controlled trials (RCTs) we recommend that you consult the Cochrane Handbook to determine whether the review authors have made an adequate assessment of ROB with individual RCTs. This section is concerned with the challenge posed by RoB in non-randomised studies.

Review authors should have used a systematic approach to ROB assessment, preferably with a properly developed rating instrument. If they have used a non-standard instrument you should be satisfied that it was capable of detecting serious methodological flaws. Several ROB instruments (for individual studies) are in common use, including the Newcastle Ottawa Scale, SIGN, and the Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT). The most comprehensive assessment instrument is the recently introduced Cochrane instrument, ROBINS-I. It is appreciated that this instrument may not have been available at the time a review was performed.

In developing AMSTAR 2 we drew on the Cochrane RoB instruments for RCTs: (http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_5_the_cochrane_collaborations_tool_for_assessing_risk_of_bias.htm) and NRSI: www.riskofbias.info. In both cases the domain appraisal items are drawn from these instruments. Whatever instrument was used by the review authors, appraisers should be satisfied that it addresses the items listed in item 9 of the instrument.

Please note that the guidance given here is not comprehensive – AMSTAR 2 addresses only the most commonly recognised domains of bias. A deeper assessment of risk of bias requires specialist input. In assessing how RoB has been assessed by review authors you should seek methods and content expert advice, if that is not included in your team. Advisors should be asked to provide specific advice on which confounders are important, how to identify selection and measurement biases that are likely, to be relevant to the review under consideration. In addition, you should seek guidance on what adjustment techniques for confounding would be appropriate.

The following list of domains of bias has been selected from the ROBINS-I/ACROBAT-NRSI instrument as being the most relevant to systematic reviews that include NRSI:

Confounding. Confounding occurs when the effects of two associated interventions or exposures (e.g. smoking and alcohol consumption) have not been separated during analysis. This can result in an effect being attributed to one variable when it is due to the other. In the study of interventions confounding may also be related to the indication for treatment, for instance when one drug is given preferentially to patients with higher rates of co-morbidities than the comparator drug and where these co-morbid conditions are associated with the outcome of interest. These assessments are typically quantified in the baseline data reported in the individual study. Potential baseline confounding can be addressed in several ways, including design (eg matching by propensity score), adjustment (e.g. logistic regression) and other techniques such as instrumental variable analysis and the inclusion of ‘tracer’ exposures. It is common to assume that even sophisticated techniques will not adjust completely for all confounders, meaning weak associations, even if statistically significant, should be interpreted cautiously.

Sample selection bias. This occurs when subjects are sampled in a biased way that *directly* distorts the true relationship between exposure and outcome. It requires no third

factor, as is the case with confounding. For instance, you should not study the association between smoking and heart disease by recruiting subjects referred to a smoking cessation clinic. The selection of subjects with the exposure of interest should be unrelated to their outcome. Likewise, selection of subjects with the outcome should be unrelated to their exposure status. The timing of selection can be important. If subjects have been using a drug for some time before enrolment (prevalent users) they will be a tolerant group with a lower risk of adverse outcomes. For this reason, contemporary pharmaco-epidemiological studies recruit 'new users' of medications (analogous to starting treatment in a RCT). Other temporal sampling biases (immortal time bias and inception bias) are sometimes important. It is recommended that users refer to ROBINS-I guidance document for more information.

Bias in measurement of exposures and outcomes: measurement of an exposure or treatment may be misclassified if there is no accurate recording made in real time. Typically, modern pharmaco-epidemiological studies use prescriptions or dispensing records as a surrogate for consumption. But adherence to dispensed treatment will not be 100% so actual consumption will be miss-classified by this method. If this error is non-differential it will be a bias to the null. However, in some fields of research investigators rely on recall (e.g. ultraviolet exposure and melanoma). This may lead to differential misclassification. For instance, parents of a child who has died of SIDS may have heightened recall of any medications they administered to the baby prior to the event. Measurement of outcomes can also be affected by misclassification and if this is non-differential it will usually be a bias to the null. However, non-differential misclassification can introduce bias. For instance, if leg ultrasound is performed frequently in women with swollen painful legs who are taking an oral contraceptive, selection of individuals from an ultrasound clinic may bias studies of the association between DVT and oral contraceptives.

Selective reporting of outcomes and analyses: large observational studies may analyse population databases that record many outcomes occurring in a defined population. If outcomes are not pre-specified (preferably in a registered protocol) investigators may be tempted to analyse multiple outcomes and selectively report those that appear to be different between exposed and non-exposed individuals. In addition, there are usually several potential methods for analysing a non-randomized dataset (including, for example, different ways of categorising the intervention, or different multi-variable adjustment models). If the analytical protocol is not specified in advance of the study it may be possible to select one set of analyses that appears to show a significant statistical difference that is not apparent in the other analyses. Reviewers should determine whether study authors pre-specified outcomes and analyses. This will become easier as more studies are registered before being conducted.

Item 10: Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

Several investigations have shown that commercially sponsored studies are more likely to have findings that favour a sponsor's product than independently funded studies. It is valuable for

review authors to document the funding sources for each study included in the review or to record that the information was not provided in the study reports. Depending on this information it may be possible to analyse separately the results from commercially funded and independently funded studies.

Item 11: If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results? (Only complete this item if meta-analysis of other data synthesis techniques were reported)

Review authors should have stated explicitly in the review protocol the principles on which they based their decision to perform meta-analysis of data from the included studies. These include the desire to obtain a single pooled effect (for instance from a number of compatible but underpowered studies) and the extent to which the studies are compatible (in terms of populations controls and interventions) and therefore capable of being combined.

Where meta-analysis was considered appropriate authors should have explained their decisions to use fixed or random effects models in the case of RCTs, and set out the methods they intended to use to investigate heterogeneity.

With NRSI study populations vary greatly in size from small cohorts (of tens or hundreds of participants) to studies of hundreds of thousands of individuals and thousands of events. If these results, are going to be combined with those from smaller RCTs the pooled estimates of effect will be dominated by the data from the non-randomized studies. In addition, the results from NRSI may be affected by a range of biases (see above), meaning that the overall pooled estimates may be precise but biased.

Review authors should report pooled estimates separately for the different study types. In the case of NRSI, pooling may result in a very precise and ‘statistically significant’, but biased, estimate of effect. However, the confidence interval is calculated on the assumption that there is no bias (i.e. the estimates are as accurate as if obtained from a high quality RCT with the same number of participants). It is rare for a NRSI to have as low risk of bias as a high quality RCT of the same research question and confidence intervals for NRSI (and pooled estimates based on NRSI) should be viewed with caution. This issue is important when considering the varying risk of bias, and uncertainty about the risk of bias across NRSI.

Heterogeneity is an important issue in any meta-analysis. It is particularly important in a review of NRSI because of the more diverse methods that are likely to have been used across different studies. In addition to the usual sources of heterogeneity [different comparators, variations in baseline risk of outcomes or other characteristics of the study population, differing interventions (e.g. dose effects, context/setting, practitioner experience) and different definitions of outcomes], it is important to consider heterogeneity in source of participants, completeness of data, methods of data management and analysis. Statistical adjustment of intervention effects for confounders may result in estimates that are quite different from the unadjusted estimate derived from the raw data.

Generally, when combining the results of NRSI review authors should pool the fully adjusted estimates of effect, not the raw data. If they do the latter there should be a clear justification. However, different studies are very likely to report treatment effects that have been adjusted for different sets of covariates (or covariates measured or fitted in different ways); this diversity represents another source of potential heterogeneity.

Item 12: If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

In cases where review authors have chosen to include only high quality RCTs there may be little discussion of the potential impact of bias on the results. But where they have included RCTs of variable quality they should assess the impact of this by regression analysis, or by estimating pooled effect sizes with only studies at low ROB. In the case of NRSI they should estimate pooled effect sizes while including only studies at low or moderate risk of bias, and/or only those at low ROB (if there are any). If meta-analyses (or other data synthesis techniques such as regression analysis) were not performed the authors should still provide some commentary on the likely impact of ROB on individual study results.

Item 13: Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?

Even if meta-analyses were not conducted review authors should include discussion of the impact of ROB in the interpretation of the results of the review. This is always important, but especially when reviews include RCTs with variable ROB, and with any review that includes NRSI. This discussion should not be limited to the impact of ROB on the pooled estimates (see above), but should also consider whether it may account for differences between the results of individual studies. The authors should make an explicit consideration of ROB if they make any recommendations that are likely to have an impact on clinical care or policy.

Item 14: Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

There are many potential causes of heterogeneity in the results of NRSI than in RCTs. Many factors considered in this instrument, including different study designs, different methods of analysis, different populations and differing intensities of the intervention(s) – dosages in the case of drugs. Both the PICO elements and the domains of bias listed in Item 9 should also be considered as important potential sources of heterogeneity in the results. Review authors should explore these possibilities and discuss the impact of heterogeneity on the results conclusions and any recommendations

Item 15: If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

This is a very important issue, but can be difficult for review authors and appraisers to resolve completely. Typically, statistical tests or graphical displays are used and if they are positive then it indicates the presence of PB. However, negative tests are not a guarantee of the absence of PB as the tests are insensitive. To some extent the importance of PB depends on context and setting. For instance, a series of apparently methodologically sound industry-sponsored studies (e.g.

drugs, devices, putative toxins) might be more likely to be affected by PB than similar studies conducted independently of industry. The key issues are whether the authors have done their best to identify PB through deeper and intensive literature searches (as needed and according to the setting), shown an awareness of the likely impact of PB in their interpretation and discussion of the results and performed a sensitivity analyses to determine how many missing ‘null’ studies would be needed to invalidate the results they obtained.

Item 16: Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

As noted above (under ROB), individual studies funded by vested interests may generate results that are more likely to favour the intervention than do independent studies. The same assumption applies to systematic reviews and authors should report their direct funding sources. Journals generally will require this. But assessment of the reviewers’ conflicts of interest doesn’t stop there. They should report their other ties. The review may be independently funded, but the authors have ties to companies that manufacture products included in the systematic review.

Professional conflicts of interest are powerful, but harder to discern as they are seldom reported. When investigators have a career-long investment in a field of research, a review that conflicts with their long-held beliefs can be confronting. Potential conflicts of interest of this type will be hard to assess, but may be inferred from the fact that the reviewers have published extensively in the field being reviewed and their studies are included in the systematic review. While it can be argued that the effects of competing interests might manifest as flaws in the other domains of bias we believe that this item should always be rated separately.

To cite: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non- randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

ANEXO C – DIRETRIZES GRADE

GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables

Gordon Guyatt^{a,b,*}, Andrew D. Oxman^c, Elie A. Akl^m, Regina Kunz^d, Gunn Vist^c, Jan Brozek^a, Susan Norris^e, Yngve Falck-Ytter^f, Paul Glasziou^g, Hans deBeer^h, Roman Jaeschke^b, David Rindⁱ, Joerg Meerpohl^{j,k}, Philipp Dahm^l, Holger J. Schünemann^{a,b}

^aDepartment of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario L8N 3Z5, Canada

^bDepartment of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario L8N 3Z5, Canada

^cNorwegian Knowledge Centre for the Health Services, St. Olavs plass, 0130 Oslo, Norway

^dAcademy of Swiss Insurance Medicine, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

^eDepartment of Medical Informatics and Clinical Epidemiology, Oregon Health and Science University, Portland, OR 97239-3098, USA

^fDivision of Gastroenterology, Case and VA Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH 44106, USA

^gBond University, Gold Coast, Australia

^hDutch Association of Nursing-home Specialists, Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht, The Netherlands

ⁱHarvard Medical School, UpToDate, Boston, MA, USA

^jGerman Cochrane Center, Institute of Medical Biometry and Medical Informatics, University Medical Center Freiburg, 79104 Freiburg, Germany

^kDepartment of Pediatric and Adolescent Medicine, Division of Pediatric Hematology and Oncology, University Medical Center Freiburg, 79106 Freiburg, Germany

^lDepartment of Urology, University of Florida, College of Medicine, Gainesville, FL 3210, USA

^mDepartment of Medicine, State University of New York at Buffalo, Buffalo, NY, USA

Accepted 8 April 2010

Abstract

This article is the first of a series providing guidance for use of the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system of rating quality of evidence and grading strength of recommendations in systematic reviews, health technology assessments (HTAs), and clinical practice guidelines addressing alternative management options. The GRADE process begins with asking an explicit question, including specification of all important outcomes. After the evidence is collected and summarized, GRADE provides explicit criteria for rating the quality of evidence that include study design, risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, and magnitude of effect.

Recommendations are characterized as strong or weak (alternative terms conditional or discretionary) according to the quality of the supporting evidence and the balance between desirable and undesirable consequences of the alternative management options. GRADE suggests summarizing evidence in succinct, transparent, and informative summary of findings tables that show the quality of evidence and the magnitude of relative and absolute effects for each important outcome and/or as evidence profiles that provide, in addition, detailed information about the reason for the quality of evidence rating.

Subsequent articles in this series will address GRADE's approach to formulating questions, assessing quality of evidence, and developing recommendations. © 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: GRADE; systematic reviews; clinical practice guidelines; health technology assessment; quality of evidence; strength of recommendations

The Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system has been developed by the GRADE Working Group. The named authors drafted and revised this article. A complete list of contributors to this series can be found on the *Journal of Clinical Epidemiology* website.

* Corresponding author. CLARITY Research Group, Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics, Room 2C12, 1200 Main Street West Hamilton, Ontario L8N 3Z5, Canada. Tel.: +905-525-9140; fax: +905-524-3841.

E-mail address: guyatt@mcmaster.ca (G. Guyatt).

1. Introduction

In this, the first of a series of articles describing the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach to rating quality of evidence and grading strength of recommendations, we will briefly summarize what GRADE is, provide an overview of the GRADE process of developing recommendations, and present the endpoint of the GRADE evidence summary: the evidence profile (EP) and the summary of findings

Key Points

- Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) offers a transparent and structured process for developing and presenting summaries of evidence, including its quality, for systematic reviews and recommendations in health care.
- GRADE provides guideline developers with a comprehensive and transparent framework for carrying out the steps involved in developing recommendations.
- GRADE's use is appropriate and helpful irrespective of the quality of the evidence: whether high or very low.
- Although the GRADE system makes judgments about quality of evidence and strength of recommendations in a systematic and transparent manner, it does not eliminate the inevitable need for judgments.

(SoFs) table. We will provide our perspective on GRADE's limitations and present our plan for this series.

2. What is GRADE?

GRADE offers a system for rating quality of evidence in systematic reviews and guidelines and grading strength of recommendations in guidelines. The system is designed for reviews and guidelines that examine alternative management strategies or interventions, which may include no intervention or current best management. In developing GRADE, we have considered a wide range of clinical questions, including diagnosis, screening, prevention, and therapy. Most of the examples in this series are clinical examples. The GRADE system can, however, also be applied to public health and health systems questions.

GRADE is much more than a rating system. It offers a transparent and structured process for developing and presenting evidence summaries for systematic reviews and guidelines in health care and for carrying out the steps involved in developing recommendations. GRADE specifies an approach to framing questions, choosing outcomes of interest and rating their importance, evaluating the evidence, and incorporating evidence with considerations of values and preferences of patients and society to arrive at recommendations. Furthermore, it provides clinicians and patients with a guide to using those recommendations in clinical practice and policy makers with a guide to their use in health policy.

A common definition of guidelines refers to “systematically developed statements to assist practitioner and

patient decisions about appropriate health care for specific clinical circumstances” [1]. This series will describe GRADE's comprehensive approach to guideline development and to other similar guidance documents.

The optimal application of the GRADE approach requires systematic reviews of the impact of alternative management approaches on all patient-important outcomes. In the future, as specialty societies (e.g., American College of Physicians), national guideline developers and HTA agencies (e.g., National Institute for Health and Clinical Excellence), publishers (e.g., BMJ), publications (e.g., UpToDate), and international organizations (e.g., World Health Organization, Cochrane Collaboration) pool resources, high-quality evidence summaries will become increasingly available. As a result, even guideline panels with limited resources charged with generating recommendations for local consumption will be able to use GRADE to produce high-quality guidelines [2].

3. Purpose of this series

This series of articles about GRADE is most useful for three groups: authors of systematic reviews, groups conducting HTAs, and guideline developers. GRADE suggests somewhat different approaches for rating the quality of evidence for systematic reviews and for guidelines. HTA practitioners, depending on their mandate, can decide which approach is more suitable for their goals.

The GRADE approach is applicable irrespective of whether the quality of the relevant evidence is high or very low. Thus, all those who contribute to systematic reviews and HTA, or who participate in guideline panels, are likely to find this series informative. Consumers—and critics—of reviews and guidelines who desire an in-depth understanding of the evidence and recommendations they are using will also find the series of interest.

The series will provide a “how to” guide through the process of producing systematic reviews and guidelines, using examples to illustrate the concepts. We will not start with a broad overview of GRADE but rather assume that readers are familiar with the basics. Those who are not familiar may want to begin by reading a brief summary of the approach [3]. Those who want to start with a more detailed overview should examine all the articles in a previously published series describing the GRADE approach [4–9]. Finally, a computer program (GRADEpro) [10] and associated help file [11] that facilitate the development of EPs and SoFs tables provide a complement to this series.

4. The GRADE process—defining the question and collecting evidence

Figure 1 presents a schematic view of GRADE's process for developing recommendations in which unshaded boxes describe steps in the process common to systematic reviews

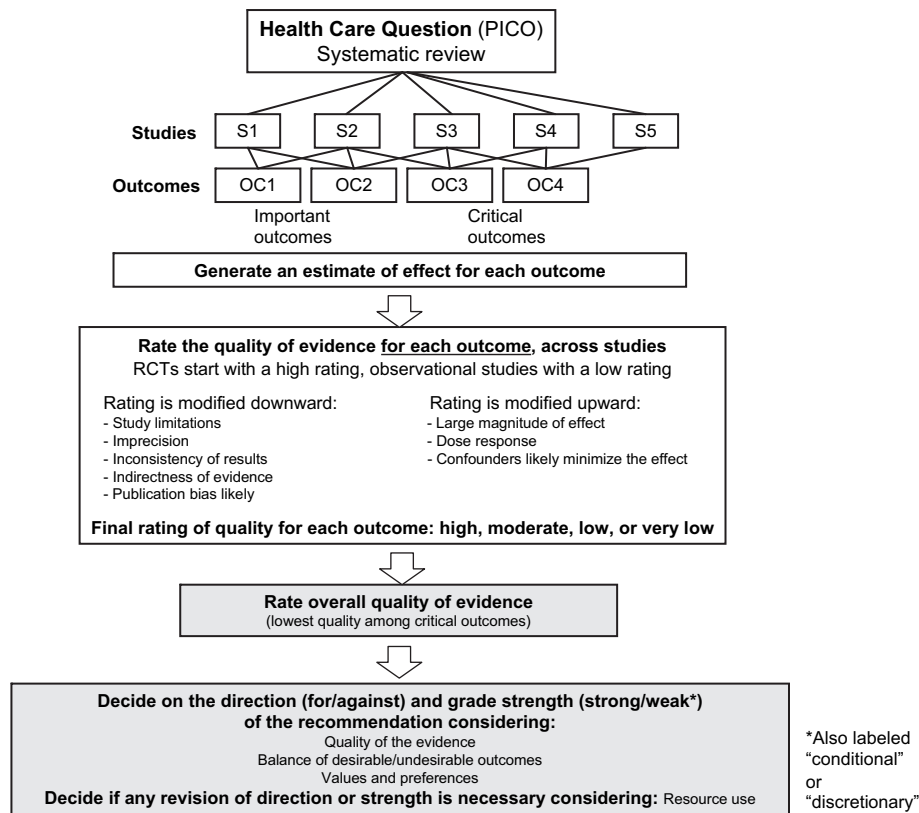


Fig. 1. Schematic view of GRADE's process for developing recommendations. *Abbreviation:* RCT, randomized controlled trials.

and guidelines and the shaded boxes describe steps that are specific to guidelines. One begins by defining the question in terms of the populations, alternative management strategies (an intervention, sometimes experimental and a comparator, sometimes standard care), and all patient-important outcomes (in this case four) [12]. For guidelines, one classifies those outcomes as either critical (two outcomes in the figure) or important but not critical (two outcomes). A systematic search leads to inclusion of relevant studies (in this schematized presentation, five such studies).

Systematic review or guideline authors then use the data from the individual eligible studies to generate a best estimate of the effect on each patient-important outcome and an index (typically a confidence interval [CI]) of the uncertainty associated with that estimate.

5. The GRADE process—rating evidence quality

In the GRADE approach, randomized controlled trials (RCTs) start as high-quality evidence and observational studies as low-quality evidence supporting estimates of intervention effects. Five factors may lead to rating down the quality of evidence and three factors may lead to rating up (Fig. 2). Ultimately, the quality of evidence for each outcome falls into one of four categories from high to very low.

Systematic review and guideline authors use this approach to rate the quality of evidence for each outcome

across studies (i.e., for a body of evidence). This does not mean rating each study as a single unit. Rather, GRADE is “outcome centric”: rating is made for each outcome, and quality may differ—indeed, is likely to differ—from one outcome to another within a single study and across a body of evidence.

For example, in a series of unblinded RCTs measuring both the occurrence of stroke and all-cause mortality, it is possible that stroke—much more vulnerable to biased judgments—will be rated down for risk of bias, whereas all-cause mortality will not. Similarly, a series of studies in which very few patients are lost to follow-up for the outcome of death, and very many for the outcome of quality of life, is likely to result in judgments of lower quality for the latter outcome. Problems with indirectness may lead to rating down quality for one outcome and not another within a study or studies if, for example, fracture rates are measured using a surrogate (e.g., bone mineral density) but side effects are measured directly.

6. The GRADE process—grading recommendations

Guideline developers (but not systematic reviewers) then review all the information to make a final decision about which outcomes are critical and which are important and come to a final decision regarding the rating of overall quality of evidence.

Study Design	Quality of Evidence	Lower if	Higher if
Randomized trial →	High	Risk of bias -1 Serious -2 Very serious	Large effect +1 Large +2 Very large
	Moderate	Inconsistency -1 Serious -2 Very serious	Dose response +1 Evidence of a gradient
Observational study →	Low	Indirectness -1 Serious -2 Very serious	All plausible confounding +1 Would reduce a demonstrated effect or
	Very low	Imprecision -1 Serious -2 Very serious Publication bias -1 Likely -2 Very likely	+1 Would suggest a spurious effect when results show no effect

Fig. 2. Quality assessment criteria.

Guideline (but not systematic review) authors then consider the direction and strength of recommendation. The balance between desirable and undesirable outcomes and the application of patients' values and preferences determine the direction of the recommendation and these factors, along with the quality of the evidence, determine the strength of the recommendation. Both direction and strength may be modified after taking into account the resource use implications of the alternative management strategies.

7. The endpoint of the GRADE process

The endpoint for systematic reviews and for HTA restricted to evidence reports is a summary of the evidence—the quality rating for each outcome and the estimate of effect. For guideline developers and HTA that provide advice to policymakers, a summary of the evidence represents a key milestone on the path to a recommendation.

The GRADE working group has developed specific approaches to presenting the quality of the available evidence, the judgments that bear on the quality rating, and the effects of alternative management strategies on the outcomes of interest. We will now summarize these approaches, which we call the GRADE EP and the SoFs table. In doing so, we are taking something of a “flashback” approach to this series of articles: we begin by presenting the conclusion of the evidence summary process and will then go back to describe in detail the steps that are required to arrive at that conclusion.

8. What is the difference between an EP and a SoFs table?

An EP (Table 1) includes a detailed quality assessment in addition to a SoFs. That is, the EP includes an explicit judgment of each factor that determines the quality of

evidence for each outcome (Fig. 2), in addition to a SoFs for each outcome. The SoF table (Table 2) includes an assessment of the quality of evidence for each outcome but not the detailed judgments on which that assessment is based.

The EP and the SoF table serve different purposes and are intended for different audiences. The EP provides a record of the judgments that were made by review or guideline authors. It is intended for review authors, those preparing SoF tables and anyone who questions a quality assessment. It helps those preparing SoF tables to ensure that the judgments they make are systematic and transparent and it allows others to inspect those judgments. Guideline panels should use EPs to ensure that they agree about the judgments underlying the quality assessments and to establish the judgments recorded in the SoF tables.

SoF tables are intended for a broader audience, including end users of systematic reviews and guidelines. They provide a concise summary of the key information that is needed by someone making a decision and, in the context of a guideline, provide a summary of the key information underlying a recommendation. GRADEpro computer software facilitates the process of developing both EPs and SoFs tables [10].

9. More than one systematic review may be needed for a single recommendation

Figure 1 illustrates that evidence must be summarized—the summaries ideally coming from optimally conducted systematic reviews—for each patient-important outcome. For each comparison of alternative management strategies, all outcomes should be presented together in one EP or SoFs table. It is likely that all studies relevant to a health care question will not provide evidence regarding every outcome. Figure 1, for example, shows the first study providing evidence for the first and second outcome, the

Table 1
GRADE evidence profile: antibiotics for children with acute otitis media

Quality assessment					Summary of findings						
No of studies (Design)	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Number of patients		Relative risk (95% CI)	Absolute risk		Quality
						Placebo	Antibiotics		Control risk ^a	Risk difference (95% CI)	
Pain at 24h 5 (RCT)	No serious limitations	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	Undetected	241/605	223/624	RR 0.9 (0.78–1.04)	367/1,000	Not Significant	⊕⊕⊕⊕ High
Pain at 2–7 d 10 (RCT)	No serious limitations	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	Undetected	303/1,366	228/1,425	RR 0.72 (0.62–0.83)	257/1,000	72 fewer per 1,000 (44–98)	⊕⊕⊕⊕ High
Hearing, inferred from the surrogate 4 (RCT)	No serious limitations	No serious inconsistency	Outcome abnormal tympanometry—1 mo Serious indirectness (because of indirectness of outcome)	No serious imprecision	Undetected	168/460	153/467	RR 0.89 (0.75–1.07)	350/1,000	Not Significant	⊕⊕⊕○ Moderate
Hearing, inferred from the surrogate 3 (RCT)	No serious limitations	No serious inconsistency	Outcome abnormal tympanometry—3 mo Serious indirectness (because of indirectness of outcome)	No serious imprecision	Undetected	96/398	96/410	RR 0.97 (0.76–1.24)	234/1,000	Not Significant	⊕⊕⊕○ Moderate
Vomiting, diarrhea, or rash 5 (RCT)	No serious limitations	Serious inconsistency (because of inconsistency in absolute effects)	No serious indirectness	No serious imprecision	Undetected	83/711	110/690	RR 1.38 (1.09–1.76)	113/1,000	43 more per 1,000 (10–86)	⊕⊕⊕○ Moderate

Abbreviations: GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation; RCT, randomized controlled trials; CI, confidence interval; RR, risk ratio.

^a The control rate is based on the median control group risk across studies.

Table 2
Summary of finding: antibiotics for acute otitis media in children

Antibiotics compared with placebo for acute otitis media in children						
Patient or population: Children with acute otitis media						
Setting: High- and middle-income countries						
Intervention: Antibiotics						
Comparison: Placebo						
Outcomes	Estimated risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Control risk ^a	Intervention risk				
	Placebo	Antibiotics				
Pain at 24h	367 per 1,000	330 per 1,000 (286–382)	RR 0.9 (0.78–1.04)	1229 (5)	⊕⊕⊕⊕ High	
Pain at 2–7 d	257 per 1,000	185 per 1,000 (159–213)	RR 0.72 (0.62–0.83)	2791 (10)	⊕⊕⊕⊕ High	
Hearing, inferred from the surrogate outcome abnormal tympanometry—1 mo	350 per 1,000	311 per 1,000 (262–375)	RR 0.89 (0.75–1.07)	927 (4)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b	
Hearing, inferred from the surrogate outcome abnormal tympanometry—3 mo	234 per 1,000	227 per 1,000 (178–290)	RR 0.97 (0.76–1.24)	808 (3)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b	
Vomiting, diarrhea, or rash	113 per 1,000	156 per 1,000 (123–199)	RR 1.38 (1.09–1.76)	1,401 (5)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c	Ideally, evidence from nonotitis trials with similar ages and doses (not obtained) might improve the quality of the evidence.

Abbreviations: CI, confidence interval; RR, risk ratio; GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation.

^a The basis for the control risk is the median control group risk across studies. The intervention risk (and its 95% CI) is based on the control risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

^b Because of indirectness of outcome.

^c Generally, GRADE rates down for inconsistency in relative effects (which are not inconsistent in this case). Inconsistency here is in absolute effects, which range from 1% to 56%. Contributing factors to the decision to rate down in quality include the likely variation between antibiotics and the fact that most of the adverse events come from a single study. Consideration of indirect evidence from other trials of antibiotics in children (not undertaken) would likely further inform this issue.

second study for the first three outcomes, and so on. Indeed, there may be no overlap between studies providing evidence for one outcome and those providing evidence for another. For instance, RCTs may provide the relevant evidence for benefits and observational studies for rare, serious adverse effects.

Because most existing systematic reviews do not adequately address all relevant outcomes (many, for instance, are restricted to RCTs), the GRADE process may require relying on more than one systematic review. Ideally, future systematic reviews will comprehensively summarize evidence on all important outcomes for a relevant question.

10. A single systematic review may need more than one SoFs table

Systematic reviews often address more than one comparison. They may evaluate an intervention in two disparate populations or examine the effects of a number of interventions. Such reviews are likely to require more than one SoFs table. For example, a review of influenza vaccines may evaluate the effectiveness of vaccination for different populations, such as community dwelling and institutionalized elderly patients or for different types of vaccines.

11. An example of an EP

Table 1 presents an example of a GRADE EP addressing the desirable and undesirable consequences of use of antibiotics for children with otitis media living in high- and middle-income countries. The most difficult judgment in this table relates to the quality of evidence regarding adverse effects of antibiotics. In relative terms, the increases in adverse effects were reasonably consistent across trials. The trials, however, had very different rates of adverse effects (from 1% to 56%). Furthermore, from evidence external to the trials, we know that adverse effects differ across drugs (amoxicillin causes more adverse effects than penicillin). In addition, most of the events driving the increase come from a single trial which, of those included, had the highest risk of bias. The investigators recognized that ideally they would generate a summary of adverse effects from nonotitis trials with similar drug doses and patient age. Ultimately, they chose to rate down quality from high (starting high because the evidence comes from randomized trials) to moderate quality on the basis of inconsistency in absolute effects.

This dilemma faced by the investigators in making their rating of quality of evidence for adverse effects highlights two themes that will recur throughout this series. First, for many close-call judgments that are required in evaluating evidence, disagreement between reasonable individuals will be common. GRADE allows the pinpointing of the nature of the disagreement. Decision makers are then in a position to make their own judgments about the relevant issues.

Second, GRADE asks systematic review authors and guideline developers to consider quality of evidence under a number of discrete categories and to either rate down or not on the basis of each category (Fig. 2). Rigid adherence to this approach, however, ignores the fact that quality is actually a continuum and that an accumulation of limitations across categories can ultimately provide the impetus for rating down in quality. Ultimately, GRADE asks authors who decide to rate down quality by a single level to specify the one category most responsible for their decision (in this case, inconsistency of absolute effects) while documenting (as in the previous paragraph and in the footnotes in Tables 1 and 2), all factors that contributed to the final decision to rate down quality.

This presentation and the EP (Table 1) and SoF table (Table 2) illustrate another point: although we suggest standard formats based on pilot testing, user testing, and evaluations [13–16], alternative formats may be desirable for different audiences. Indeed, the order of the columns and the presentation of the absolute risks differs in the EP and SoF we present in this article.

In subsequent articles, we will continue to present examples of different formats for these tables. For both EPs and SoF tables, there is a trade-off between consistency, which facilitates their use and adaptation to address specific audiences or characteristics of the evidence, for example, by leaving out columns for some elements of the quality assessment or presenting the findings in a different way. Furthermore, EPs and SoF tables focusing on continuous variables and those addressing diagnostic questions may require a different format. Finally, the user testing conducted thus far is limited, and further testing may generate differing findings.

We suggest, however, that a few items should be included in all evidence summaries. For example, all EPs should include a row for each patient-important outcome. Typically, each row should include columns for the number of studies and the number of participants, the study design (randomized trials or observational studies), relevant factors that determine the evidence quality (Fig. 2), the overall judgment of quality (high, moderate, low, or very low) for that outcome, and estimates for the relative and absolute effects of the intervention.

12. An example of a SoFs table

Table 2 presents a SoF table in the format we recommend on the basis of pilot testing, user testing, and evaluations [10,12,13]. The Appendix presents an explanation of the terms found in the SoF table and the EP.

A SoF table presents the same information as the full EP, omitting the details of the quality assessment and adding a column for comments. The logic of the order of the columns is their importance—more important in the first columns and less important in the later. Aside from

Table 3
Examples of best practice statements and statements that could be confused with motherhood statements

Recommendations that are not helpful	Explanation	Recommendations that may be helpful but do not need grading	Explanation	Recommendations that need grading	Explanation
In patients presenting with chronic heart failure, take a careful and detailed history and perform a clinical examination.	“Careful and detailed history” is neither specific nor actionable.	In patients presenting with heart failure, initial assessment should be made of the patient’s ability to perform routine/desired activities of daily living (LOE: C).	The alternative: initial assessment excluding ascertainment of ability to perform routine activities is not credible.	In patients with hypertension, the PE should include auscultation for carotid, abdominal, and femoral bruits.	This recommendation is specific, but may be a waste of time, or lead to positive results that lead to fruitless, resource-consuming investigation.
In patients with hypertension, the PE should include an appropriate measurement of BP, with verification in the contralateral arm.	It is not clear what exactly the authors mean by “appropriate measurement of BP.”	Pregnant women should be offered evidence-based information and support to enable them to make informed decisions regarding their care, including details of where they will be seen and who will undertake their care (LOE: C).	Most would consider a recommendation to not offer such information a violation of basic standards of care.	In patients with diabetes, monofilaments should not be used to test more than 10 patients in one session and should be left for at least 24h to “recover” (buckling strength) between sessions (LOE: C).	If there is only very low-quality evidence to support such a recommendation, clinicians should be aware of this, and the recommendation should be weak.
All patients should undergo PE to define the severity of the hospital-acquired pneumonia, to exclude other potential sources of infection and to reveal specific conditions that can influence the likely etiologic pathogens (level II).	The elements of a PE that are necessary to reveal conditions that can influence the likely pathogens is uncertain.	Routinely record the daytime activities of people with schizophrenia in their care plans, including occupational outcomes.	A recommendation to omit recording such activities is not credible.	Monitoring for the development of diabetes in those with prediabetes should be performed every year (LOE: E).	The alternative should be specified (is it more frequently, less frequently, or not at all?). Specifying the alternative would make it evident that formal grading is desirable.
In patients presenting with a seizure, a PE (including cardiac, neurological, and mental state) and developmental assessment, where appropriate, should be carried out (LOE: C).	It is unclear what makes the particular aspects of PE or developmental assessment appropriate.	When working with caregivers of people with schizophrenia: provide written/verbal information on schizophrenia and its management, including how families/caregivers can help through all phases of treatment.	Although randomized trials of specific educational programs may be warranted, a trial in which the basic information described here is withheld would be unacceptable.	Perform the A1C test at least two times a year in patients who are meeting treatment goals (and who have stable glycemic control) (LOE: E).	The alternative should be specified (is it more frequently, less frequently, or not at all?). Specifying the alternative would make it evident that formal grading is desirable.
Health care professionals should facilitate access as soon as possible to assessment/treatment and promote early access throughout all phases of care.	The specific actions required to facilitate access are not specified and thus obscure.				

Abbreviations: BP, blood pressure; PE, physical examination; LOE, level of evidence.

a different order of columns, the SoF table (Table 2) presents the absolute risks in intervention and control groups with a CI around the intervention group rate, while the EP (Table 1) presents the risk difference with an associated CI. In addition, for nonsignificant outcomes (e.g., hearing, inferred from the surrogate outcome tympanometry) for the absolute risk difference, the EP notes only that results are nonsignificant, whereas the SoF table provides a CI around the intervention event rate.

The suggested format for SoF tables represents a compromise between simplicity (to make the information as easily accessible as possible to a wide audience) and completeness (to make the information and the underlying judgments as transparent as possible). When this format is used, judgments must still be made about what information to present (e.g., which outcomes and what levels of risk) and how to present that information (e.g., how to present continuous outcomes). As we have noted, although we encourage the use of this or a similar format and consistency, those preparing SoF tables should consider their target audience and the specific characteristics of the underlying evidence when deciding on the optimal format for a SoF table. Future editions of GRADEpro will include additional options for the preparation of EPs and SoF tables reflecting this flexibility [10].

13. Modifications of GRADE

Some organizations have used modified versions of the GRADE approach. We recommend against such modifications because the elements of the GRADE process are interlinked because modifications may confuse some users of evidence summaries and guidelines, and because such changes compromise the goal of a single system with which clinicians, policy makers, and patients can become familiar.

14. GRADE's Limitations

Those who want to use GRADE should consider five important limitations of the GRADE system. First, as noted previously, GRADE has been developed to address questions about alternative management strategies, interventions, or policies. It has not been developed for questions about risk or prognosis, although evidence regarding risk or prognosis may be relevant to estimating the magnitude of intervention effects or providing indirect evidence linking surrogate to patient-important outcomes.

Second, attempted application of GRADE to an ill-defined set of recommendations that one may call “motherhood statements” or “good practice recommendations” will prove problematic. A guideline panel may want to issue such recommendations relating to interventions that represent necessary and standard procedures of the clinical encounter or health care system—such as history taking and physical

examination, helping patients to make informed decisions, obtaining written consent, or the importance of good communication. Some of these recommendations may not be helpful, and when they are helpful, it may not be a useful exercise to rate the quality of evidence or grade the strength of the recommendations. Other recommendations may be confused with good practice recommendations but may in fact require grading.

Recommendations that are unhelpful include those that are too vague to be implemented (e.g., “take a comprehensive history” or “complete a detailed physical examination”). Some interpretations of such recommendations might lead to inefficient or counterproductive behavior. Guideline panels should issue recommendations only when they are both specific and actionable.

Recommendations that may be helpful but do not need grading are typically those in which it is sufficiently obvious that desirable effects outweigh undesirable effects that no direct evidence is available because no one would be foolish enough to conduct a study addressing the implicit clinical question. Typically, such recommendations are supported by a great deal of indirect evidence, but teasing out the nature of the indirect evidence would be challenging and a waste of time and energy. One way of recognizing such questions is that if one made the alternative explicit, it would be bizarre or laughable.

Procedures may be sufficiently ingrained in standard clinical practice that guideline panels would be inclined to consider them good practice recommendations when in fact a dispassionate consideration would suggest that legitimate doubt remains regarding the balance of desirable and undesirable consequences. Such recommendations should undergo formal rating of quality of evidence and grading of strength of recommendations. Table 3 provides examples of unhelpful good practice recommendations, helpful good practice recommendations, and recommendations that might be confused with good practice recommendations but require rating of quality of evidence and grading of recommendations.

Third, as illustrated in Fig. 3, preparing a guideline entails several steps both before and after those steps to which the GRADE system applies. It is important for review authors and guideline developers to understand where GRADE fits into the overall process and to look elsewhere for guidance related to those other steps [17,18]. We do, however, in later articles in this series, provide our view of how the GRADE system is best implemented in the context of these other steps.

Fourth, the overwhelming experience with GRADE thus far is in evaluation of preventive and therapeutic interventions and in addressing clinical questions rather than public health and health systems questions. Those applying GRADE to questions about diagnostic tests, to public health, or to health systems questions will face some special challenges [8,19]. We will address these challenges, particularly those related to diagnostic tests, later in this

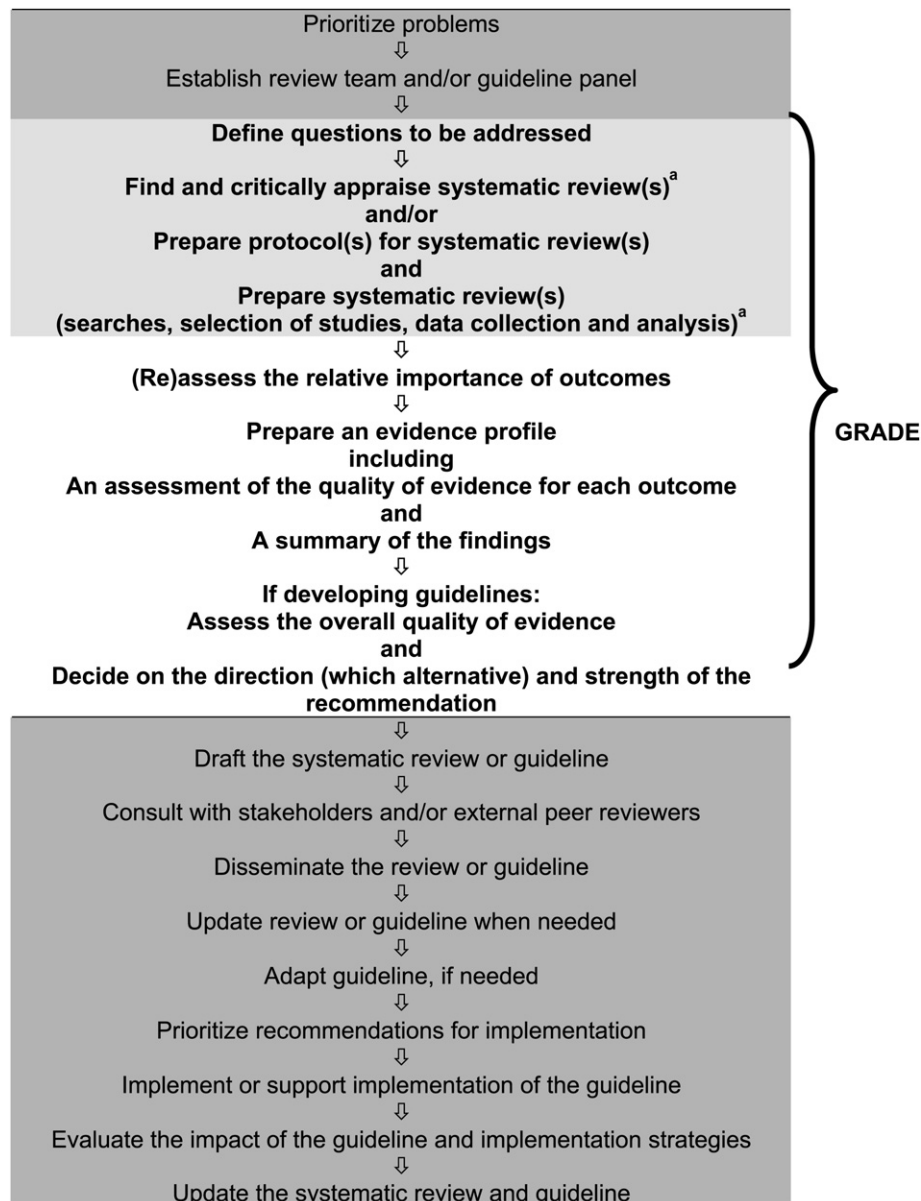


Fig. 3. Where GRADE fits in to the guideline development process. *Abbreviation:* GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation. ^aSome aspects of the development and appraisal of systematic reviews fall clearly within the GRADE process and others do not. Particularly relevant to GRADE are the definition of the question and most particularly the definition of the outcomes, including the choice of the most important; the specification of a priori hypotheses to explain possible heterogeneity; and the interpretation of the results, in particular the generation of estimates of absolute effect and the interpretation of subgroup analyses.

series. Aware that work remains to be done in refining the GRADE process and addressing areas of uncertainty, the GRADE working group continues to meet regularly and continues to welcome new members to participate in the discussions.

Finally, GRADE will disappoint those who hope for a framework that eliminates disagreements in interpreting evidence and in deciding on the best among alternative courses of action. Although the GRADE system makes judgments about quality of evidence and strength of recommendations in a more systematic and transparent manner, it does not eliminate the need for judgments.

15. Where from here

The next article in this series will describe GRADE's approach to framing the question that a systematic review or guideline is addressing and deciding on the importance of outcomes. The next set of articles in the series will address in detail the decisions required to generate EPs and SoF tables, such as those presented in Tables 1 and 2. The series will then address special challenges related to diagnostic tests and resource use and the process of going from evidence to recommendations. The series will conclude by commenting on issues of applying GRADE in guideline panels.

Appendix. Explanations for SoFs tables (Table 2) and EPs (Table 1)

Examples from table	Explanations
Outcomes	<p>Outcomes</p> <p>The tables provide the findings for the most important outcomes for someone making a decision. These include potential benefits and harms, whether the included studies provide data for these outcomes or not. Additional findings may be reported elsewhere in the review.</p>
Absolute risks	<p>Absolute risks</p> <p>Risk is the probability of an outcome occurring. The estimated risks columns in the SoF table present the best estimate of the risk in the control group (control risk in the EP) and the risk in the intervention group (intervention risk antibiotics), with a CI around the risk in the intervention group. If one wants to know the difference in absolute risk or the CI around the difference in risk, this requires subtraction. In the EP, the risk difference is presented directly.</p>
185 per 1,000 (159–213)	<p>Confidence interval</p> <p>A CI is a range around an estimate that conveys how precise the estimate is; in this example, the result is the estimate of the intervention risk (see in the following). The CI is a guide to how sure we can be about the quantity we are interested in (here the true absolute effect). The narrower the range between the two numbers, the more confident we can be about what the true value is; the wider the range, the less sure we can be. The width of the CI reflects the extent to which chance may be responsible for the observed estimate (with a wider interval reflecting more chance).</p>
(95% CI)	<p>95% CI</p> <p>As explained previously, the CI indicates the extent to which chance may be responsible for the observed numbers. In the simplest terms, a 95% CI means that we can be 95% confident that the true size of effect is between the lower and upper confidence limit (e.g., 0.62 and 0.83 in the example of a relative effect of pain at 2–7 d in Table 2). Conversely, there is a 5% chance that the true effect is outside of this range.</p>
Estimated risk control 257 per 1,000	<p>Estimated control risk (without the intervention)</p> <p>Estimated risks control (control rate in the EP) are typical rates of an outcome occurring without the intervention. They will ideally be based on studies of incidence in representative populations. Alternatively, if such observational studies are not available, they can be based on control group risks in comparative studies. When only one control group risk is provided, it is normally the median control group risk across the studies that provided data for that outcome.</p> <p>In this example (pain at 2–7 d), the risk of 257 events occurring in every 1,000 people indicates what would happen in a typical control group population. When relevant, the tables will provide information for more than one population, for instance differentiating between people at low and high risk when there are potentially important differences.</p>
Intervention risk antibiotics 185 per 1,000 (159–213)	<p>Intervention risk</p> <p>In this example, the estimated risk in the control group was 257 events in every 1,000 persons. Implementing the intervention in this population would result in a intervention intervention group risk of 185 events in every 1,000 people, given the pooled risk ratio (RR) across studies. If the table provides more than one control risk for an outcome, for instance differentiating between people at low and high risk, then a intervention risk is provided for each population.</p> <p>Determining the effect of the intervention requires subtraction. In the EP, the subtraction has been done for you. The intervention results in 72 fewer children in every 1,000 experiencing pain at 2–7 d.</p>
Relative effect (95% CI) RR 0.72 (0.62–0.83)	<p>Relative effect or RR</p> <p>Relative effects are ratios. Here the relative effect is expressed as a RR.</p> <p>Risk is the probability of an outcome occurring. A RR is the <i>ratio</i> between the risk in the intervention group and the risk in the control group. If the risk in the intervention group is 1% (10 per 1,000) and the risk in the control group is 10% (100 per 1,000), the relative effect is 10/100 or 0.10.</p> <p>If the RR is exactly 1.0, this means that there is no difference between the occurrence of the outcome in the intervention and the control group. It is unusual for the RR to be exactly 1.0, and what it means if it is above or below this value depends on whether the outcome being counted is judged to be good or bad.</p> <p>If the RR is greater than 1.0, the intervention increases the risk of the outcome. If it is a good outcome (for example, the birth of a healthy baby), an RR greater than 1.0 indicates a desirable effect for the intervention; whereas, if the outcome is bad (for example, death), an RR greater than 1.0 would indicate an undesirable effect.</p> <p>If the RR is less than 1.0, the intervention decreases the risk of the outcome. This indicates a desirable effect, if it is a bad outcome (for example, death) and an undesirable effect if it is a good outcome (for example, birth of a healthy baby).</p>
The mean edema score in the intervention groups was on average 4.7 lower (95% CI –4.5, –4.9).	<p>There are no mean scores in this example (but this is what it would look like if there were).</p>

(Continued)

Appendix. Continued

Examples from table	Explanations
2,791 (10 studies)	<p>Number of participants (studies)</p> <p>The table provides the total number (no.) of participants across studies (2,791 in this example) and the number of studies (10) that provided data for that outcome. This indicates how much evidence there is for the outcome.</p> <p>The EP includes columns that provide the number of events and number of patients, in each of the control (241/1,605) and intervention (223/1,624) groups</p>
Quality of the evidence (GRADE)	<p>Quality of the evidence</p> <p>The quality of the evidence is a judgment about the extent to which we can be confident that the estimates of effect are correct. These judgments are made using the GRADE system and are provided for each outcome. The judgments are based on the type of study design (randomized trials vs. observational studies), the risk of bias, the consistency of the results across studies, and the precision of the overall estimate across studies. For each outcome, the quality of the evidence is rated as high, moderate, low, or very low.</p> <p>A blank space indicates that the information is not relevant.</p> <p>What is the difference between the risks presented in the shaded columns and the relative effect?</p> <p>The effect of an intervention can be described by comparing the risk of the control group with the risk of the intervention group. Such a comparison can be made in different ways.</p> <p>One way to compare two risks is to calculate the <i>difference</i> between the risks. This is the absolute effect. The absolute effect can be found in the SOFs table by calculating the difference between the numbers in the shaded columns—the control risk in the control group on the left and the intervention risk in the intervention group on the right. The EP does the subtraction for you.</p> <p>Here is an example: Consider the risk for blindness in a patient with diabetes over a 5-year period. If the risk for blindness is found to be 20 in 1,000 (2%) in a group of patients treated conventionally and 10 in 1,000 (1%) in patients treated with a new drug, the absolute effect is derived by subtracting the intervention group risk from the control group risk: $2\% - 1\% = 1\%$. Expressed in this way, it can be said that the new drug reduces the 5-year risk for blindness by 1% (absolute effect is 10 fewer per 1,000).</p> <p>Another way to compare risks is to calculate the <i>ratio</i> of the two risks. Given the data above, the relative effect is derived by <i>dividing</i> the two risks, with the intervention risk being divided by the control risk: $1\% \div 2\% = \frac{1}{2}$ (0.50). Expressed in this way, as the “relative effect,” the 5-year risk for blindness with the new drug is one-half the risk with the conventional drug.</p> <p>Here the table presents risks as times per 1,000 instead of percentage, as this tends to be easier to understand. Whenever possible, the table presents the relative effect as the RR.</p> <p>Usually the absolute effect is different for groups that are at high and low risk, whereas the relative effect often is the same. Therefore, when it is relevant, GRADE tables report risks for groups at different levels of risk.</p>

References

- Field M, Lohr K. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington, DC: National Academic Press; 1990.
- Schunemann HJ, Woodhead M, Anzueto A, Buist S, Macnee W, Rabe KF, et al. A vision statement on guideline development for respiratory disease: the example of COPD. *Lancet* 2009;373:774–9.
- Guyatt G, Vist G, Falck-Ytter Y, Kunz R, Magrini N, Schunemann H. An emerging consensus on grading recommendations? *ACP J Club* 2006;144(1):A8–9.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170–3.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995–8.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049–51.
- Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106–10.
- Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schunemann H, Levy MM, Kunz R, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008;337:a744.
- Brozek J, Oxman A, Schünemann HJ. GRADEpro. [Computer program]. Version 3.2 for Windows. Available at <http://mcmaster.flintbox.com/technology.asp?Page=3993> and <http://www.cc-ims.net/revman/gradepr>. Accessed October 21, 2010.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation; 2010.
- Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. Users’ guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993;270:2093–5.
- Akl EA, Maroun N, Guyatt G, Oxman AD, Alonso-Coello P, Vist GE, et al. Symbols were superior to numbers for presenting strength of recommendations to health care consumers: a randomized trial. *J Clin Epidemiol* 2007;60:1298–305.
- GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: Pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res* 2005;5:25.
- Rosenbaum SE, Glenton C, Nylund HK, Oxman AD. User testing and stakeholder feedback contributed to the development of understandable and useful Summary of Findings tables for Cochrane reviews. *J Clin Epidemiol* 2010;63:607–19.
- Rosenbaum S, Glenton C, Oxman A. Evaluation of summary of findings tables for Cochrane reviews. *J Clin Epidemiol* 2010;63:620–6.
- Schunemann H, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. *Health Res Policy Syst* 2006;4:13.
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0. [www.cochrane-handbook.org].
- Schünemann H, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 9. Grading evidence and recommendations. *Health Res Policy Syst* 2006;4:21.